



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

INFLUÊNCIA DE FÁRMACOS MODIFICADORES E PROTETORES DA SECREÇÃO GÁSTRICA

Trabalho submetido por
Maria João Leal Silva
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

outubro de 2014



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**INFLUÊNCIA DE FÁRMACOS MODIFICADORES E
PROTETORES DA SECREÇÃO GÁSTRICA**

Trabalho submetido por
Maria João Leal Silva
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Carla Ascenso

outubro de 2014

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora Professora Doutora Carla Ascenso por todo o apoio e dedicação demonstrada e pelos seus conhecimentos e experiência profissional, os quais foram fundamentais para o desenvolvimento do meu trabalho.

Agradeço a todos os professores que tive oportunidade de conhecer ao longo do meu percurso académico nesta *mui* nobre academia e de um modo geral a todas as pessoas da Cooperativa Egas Moniz que contribuíram de alguma forma neste meu processo de transformação pessoal e profissional.

Agradeço ainda a todos os colegas que tive a oportunidade de conhecer ao longo destes 5 anos e, em especial aos que se transformaram em grandes amigos, dignos de ser recordados para sempre ou melhor nunca perder o seu contacto. Obrigada por todos os momentos bons, e são muitos, que partilhamos.

Por fim e não menos importante, é dirigido à minha mana, mãe, pai e namorado por serem as pessoas mais importantes da minha vida, terem-me dado a oportunidade de tirar o curso que tanto gostava, apoiando-me em todos os momentos bom e nos menos bons também.

“Não temos de nos tornar heróis do dia para a noite.

Só um passo de cada vez,

tratando cada coisa à medida que surge,

vendo que não é tão assustadora como parecia,

descobrimo que temos a força para a superar”

Eleanor Roosevelt

RESUMO

A secreção de ácido clorídrico ocorre pelas células parietais do estômago através de enzimas H^+/K^+ -ATPase. Os principais estimulantes da secreção de ácido no lúmen gástrico são a acetilcolina, a gastrina e a histamina, enquanto a somatostatina tem um efeito oposto. A terapêutica farmacológica de problemas relacionados com hipersecreção ácida e lesões gástricas pode envolver: antiácidos que atuam neutralizando o HCl no estômago; inibidores da bomba de prótons que se ligam irreversivelmente à H^+/K^+ ATPase; antagonistas dos receptores H_2 que inibem de forma reversível e competitiva a ligação da histamina; misoprostol que consiste num análogo sintético das prostaglandinas E_1 , exercendo funções iguais a estas; sucralfato que forma um complexo espesso em meio ácido com o exsudado proteico do tecido lesado.

Na seleção de um medicamento não sujeitos a receita médica, cabe ao farmacêutico ter a competência e conhecimento das variadíssimas opções de fármacos e selecionar o que considera mais indicado, em função das queixas apresentadas pelo doente.

A revisão bibliográfica centrada nos efeitos adversos, contra-indicações e precauções mais relevantes dos fármacos modificadores e protetores da secreção ácida, tornou o conteúdo deste trabalho numa ferramenta útil na prática farmacêutica.

Palavras-chave: Hipersecreção ácida, Proteção da mucosa, Antiácidos, Inibidores da Bomba de Prótons, Antagonista dos receptores H_2 , Prostaglandinas e Sucralfato.

ABSTRACT

The secretion of the HCl occurs in the gastric parietal cells through the enzyme H^+K^+ ATPase. The main stimulators of the acid in the gastric lumen secretion are the acetylcholine, gastrin and histamine while the somatostatin has the opposite effect. The pharmacological therapy targeting hyperacid secretion and gastric lesions may involve antacids, PPIs, H₂RAs, PG and SUC. The antacids neutralize the HCl in the stomach; PPIs inhibit the proton pump that are irreversibly linked to $H^+ -K^+$ ATPase; receptors H₂ antagonists inhibit in a reversible and competitive way the histamine binding; misoprostol acts as an E₁ prostaglandin; SUC forms a thick complex in an acid environment along with the protein exsudate of the injured tissue.

When selecting from a variety of over-the-counter medication, the pharmacist ought to be competent and have accurate knowledge of the wide range of drug options in order to select the ones he/she considers more adequate according to the patient complaints.

The bibliographic revision centered on the side effects as well as other relevant concerns on the acid secretion modulation made the subject of this study a useful tool to the pharmaceutical practice.

Key words: Acid hyper secretion, Mucosa protection, Antacids, Proton pumps inhibitors, H₂ receptor antagonist, Prostaglandins and Sucralfate.

ÍNDICE GERAL

AGRADECIMENTOS.....	3
RESUMO	4
ABSTRACT	5
ÍNDICE GERAL	6
ÍNDICE DE FIGURAS.....	7
ÍNDICE TABELAS.....	8
LISTA DE ABREVIATURAS	9
1. INTRODUÇÃO	10
ANATOMIA E FISIOLOGIA DO ESTÔMAGO	11
SECREÇÃO DO ÁCIDO GÁSTRICO	14
2. DESENVOLVIMENTO.....	18
2.1 PATOLOGIAS GÁSTRICAS.....	18
2.2 FÁRMACOS MODIFICADORES E PROTETORES DA SECREÇÃO ÁCIDA GÁSTRICA.....	19
ANTIÁCIDOS	19
INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES	25
ANTAGONISTA DOS RECETORES HISTAMÍNICOS H ₂	38
PROSTAGLANDINAS.....	41
SUCRALFATO	44
2.3 O PAPEL DO FARMACÊUTICO NAS PERTURBAÇÕES GÁSTRICAS.....	47
3. CONCLUSÃO.....	52
4. BIBLIOGRAFIA	54

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Divisão anatômica do estômago.....	12
Figura 2 - Estrutura da glândula oxíntica.....	12
Figura 3- Funcionamento da H^+/K^+ ATPase.....	15
Figura 4 - Esquema da regulação da secreção ácida gástrica.....	17
Figura 5- Transporte do alumínio na corrente sanguínea.....	24
Figura 6 - Estrutura química base dos inibidores da bomba de prótons	26
Figura 7 - Estrutura química dos principais inibidores daa bomba de prótons.....	26
Figura 8 - Ilustração do processo de ativação dos Inibidores da Bomba de Prótons	28
Figura 9 - Estrutura química da histamina	38
Figura 10 - Antagonistas dos receptores H_2	39
Figura 11 - Estrutura química do misoprostol e da prostaglandina E_1	42
Figura 12 - Estrutura química do sucralfato.....	45
Figura 13 - Normas de orientação terapêutica em casos de dispepsia e pirose.....	51

ÍNDICE TABELAS

Tabela 1- Resumo da constituição das glândulas oxínticas.	13
Tabela 2- Resumo da constituição das glândulas pilóricas.	13
Tabela 3 - Reações químicas entre antiácidos e ácido clorídrico.....	20
Tabela 4 - Algumas características dos antiácidos.....	25
Tabela 5 - Principais causas do surgimento de dispepsia e pirose e respectivas medidas não farmacológicas	49

LISTA DE ABREVIATURAS

AINEs - Anti-inflamatório não esteroide
ARH2 – Antagonista dos recetores H_2
ATP – Trifosfato de adenosina
AMPc- Monofosfato de adenosina cíclico
CCK-2 - colecistocinina do tipo 2
C. difficile - *Clostridium difficile*
CI- Contra-indicações
DRGE – Doença do Refluxo Gastroesofágico
EA – Efeito adverso
ECL – Células Enterocromafins
FDA – Food and Drugs administration
H. pylori - *Hylicobacter pylori*
 H^+/K^+ ATPase - H^+K^+ adenosina trifosfatase
HCl - Ácido clorídrico
IBP – Inibidores da bomba de protões
ICC – Insuficiência cardíaca congestiva
ICd- Infecção por *Clostridium difficile*
IR – Insuficiência Renal
Miso – Misoprostol
NOT – Normas de orientação terapêutica
PG – Prostaglandinas
PKA – Proteína cinase A
RAM – Reação Adversa ao Medicamento
RASH - *Rebound Acid hypersecretion*
SNE – Sistema nervoso entérico
SUC – Sucralfato

1. INTRODUÇÃO

O sistema digestivo tem como função principal a digestão de substâncias ingeridas, passando sequencialmente o conteúdo ingerido pela boca, faringe, esôfago, estômago, intestino delgado, intestino grosso e ânus. Os alimentos vão sendo degradados ao longo do aparelho digestivo para poderem ser absorvidos (Ferrua e Singh, 2010; Santos et al., 2011).

A digestão inicia-se na cavidade oral através da mastigação dos alimentos ingeridos. Existem várias glândulas salivares distribuídas pela cavidade oral, nomeadamente as glândulas parótidas, as submandibulares e as sublinguais. As glândulas maiores têm na sua constituição glândulas alveolares que produzem secreções serosas e/ou secreções mucosas. A saliva é constituída por uma mistura destas secreções. As glândulas parótidas são glândulas serosas e produzem saliva aquosa. As glândulas submandibulares e sublinguais têm na sua constituição os dois tipos de glândulas serosas e mucosas (Mescher, 2013). A saliva é constituída por água, sais minerais, enzimas (como a amílase salivar, lisozima), mucina imunoglobulinas e fatores de coagulação sanguínea (Waugh e Grant, 2006). As lisozimas e as imunoglobulinas têm como função a atividade antibacteriana e combate a infeções bacterianas respetivamente (Seeley, Stephens, e Tate, 2008). As mucinas são proteoglicanos segregados pelas glândulas submandibulares e sublinguais, com propriedades lubrificantes (Busch e Borda, 2009).

A amílase salivar é a macromolécula com maior expressão na saliva, sendo também considerada a mais importante devido à sua função enzimática. A amílase salivar é uma enzima digestiva produzida essencialmente pelas glândulas maiores, sendo a glândula parótida a que secreta em maior quantidade. Esta enzima tem atividade hidrolítica e digestiva responsável pela degradação do amido em oligossacáridos, digestão do glicogénio e outros polissacarídeos. A enzima origina moléculas de menores dimensões, quebrando ligações covalentes entre moléculas, como dissacáridos, maltose ou isomaltose (Lamby, Gómez, e Jaramillo, 2013; Waugh e Grant, 2006). A regulação da secreção salivar é controlada pelo sistema nervoso autónomo, a estimulação parassimpática provoca vasodilatação e maior secreção de saliva aquosa, em contrapartida a estimulação do simpático provoca vasoconstrição e secreção de saliva rica em substâncias orgânicas (Waugh e Grant, 2006).

A secreção salivar ocorre essencialmente quando há ingestão de alimentos e estes são sentidos na cavidade oral, mas os sentidos como, o olfato, a visão, o odor ou mesmo o pensamento também podem estimular a secreção salivar, sendo esta fase da digestão designada de fase cefálica (Braunwald et al., 2001; Waugh e Grant, 2006).

A faringe é uma dependência da cavidade bucal comum ao aparelho digestivo e ao respiratório, dando passagem aos alimentos, mas também à circulação do ar no sistema respiratório (Mescher, 2013; Santos et al., 2011).

O esôfago estende-se desde a faringe ao estômago e conduz o bolo alimentar até este último. A entrada e saída do conteúdo do esôfago é controlado pelo esfíncter esofágico superior e esfíncter esofágico inferior (EEI) ou cárdia (Santos et al., 2011). Na camada submucosa existem várias glândulas que produzem muco espesso, que através de canais vão lubrificando a superfície da mucosa (Mescher, 2013).

A chegada do bolo alimentar ao estômago, nomeadamente de proteínas e seus derivados, estimula ambos recetores mecânicos e químicos na parede gástrica, e corresponde à fase gástrica da digestão. A distensão da parede gástrica induz potenciais de ação onde o sistema nervoso central e sistema nervoso entérico (SNE) estão envolvidos, originando a secreção de muco, HCl, pepsinogénio e gastrina. As proteínas dos alimentos tamponizam o ácido e deste modo são libertados mais gastrina e mais protões para manter o pH ácido do estômago (Mejia e Kraft, 2009; Seeley et al., 2008).

1.1 Anatomia e fisiologia do estômago

O estômago é a porção dilatada do tubo digestivo responsável pela retenção do alimento durante o período de tempo necessário de ocorrência de digestão e transformação do bolo alimentar em quimo (Santos et al., 2011). Anatomicamente, o estômago é dividido em fundo, corpo e antro (figura 1) (Ferrua e Singh, 2010). O fundo está situado à esquerda e acima do nível do EEI ou cárdia. O corpo é a região maior do estômago. O antro está situado na região proximal ao canal pilórico (Seeley et al., 2008). O estômago apresenta principalmente dois tipos de glândulas secretoras de substâncias responsáveis pelos processos digestivos e homeostáticos do estômago, as glândulas oxínticas ou gástricas e as glândulas pilóricas (Mejia e Kraft, 2009). As glândulas oxínticas estão localizadas no fundo e no corpo do estômago (cerca de 80%

da superfície interna do estômago – figura 2) e são constituídas por células de vários tipos e funções: as células principais são responsáveis pela secreção do pepsinogénio (zimogénio), um precursor da enzima proteolítica pepsina e cuja ativação é induzida pelo ácido clorídrico; as células mucosas são responsáveis pela secreção do muco e de iões bicarbonato, os quais desempenham um importante papel protetor da mucosa face a acidez do estômago; as células parietais secretam principalmente ácido clorídrico e fator intrínseco; as células D que secretam somatostatina; e células enterocromoafins (células ECL), responsáveis pela secreção da histamina (Mejia e Kraft, 2009; Schubert e Peura, 2008). A constituição destas glândulas encontra-se resumida na tabela 1.

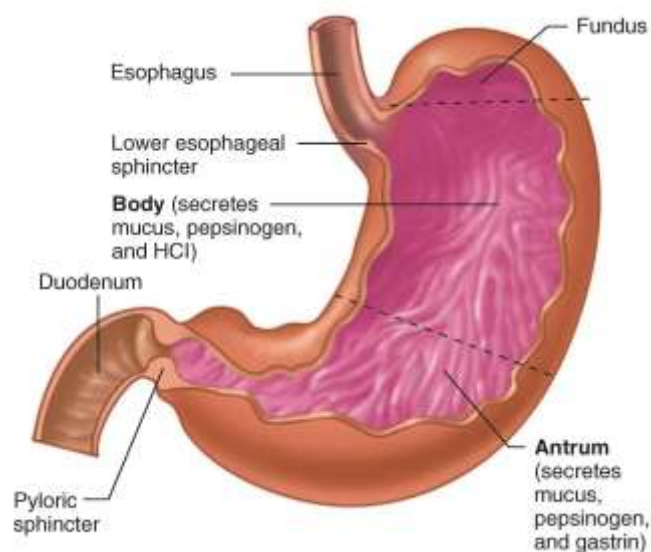


Figura 1 - Divisão anatômica do estômago (Barrett, Brooks, Boitano, e Barman, 2010).

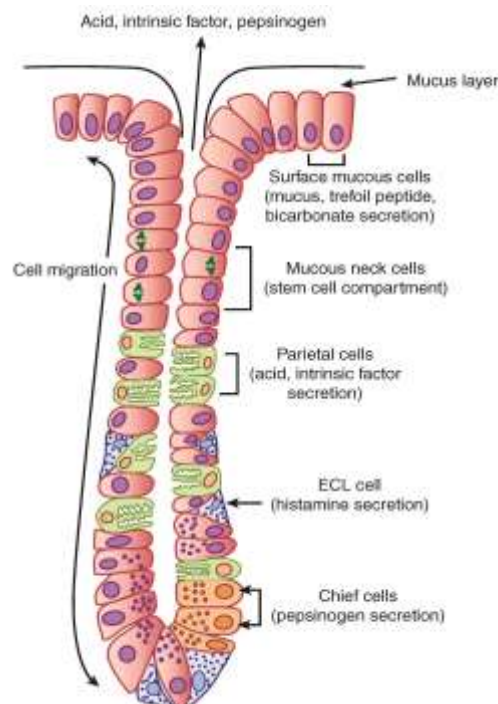


Figura 2 - Estrutura da glândula oxíntica (Barrett et al., 2010).

Tabela 1- Resumo da constituição das glândulas oxínticas.

Tipo de glândula	Localização	Tipo de células	Principais substâncias secretadas
Glândula Oxíntica	Fundo e corpo de estômago	Células principais	Pepsinogénio
		Células mucosas	Muco e HCO_3^-
		Células parietais	HCl
		Células ECL	Histamina
		Células D	Somatostatina

As glândulas pilóricas situam-se no antro do estômago, daí o seu nome. São constituídas também por células mucosas, por células D e ainda por células G, as quais quando estimuladas libertam a hormona gastrina, principal responsável pela secreção ácida gástrica (Mejia e Kraft, 2009; Schubert e Peura, 2008). A constituição destas glândulas é apresentada numa tabela abaixo de forma resumida (Tabela 2).

Tabela 2- Resumo da constituição das glândulas pilóricas.

Tipo de glândula	Localização	Tipo de células	Substância secretada
Glândula Pilórica	Antro do estômago	Célula mucosa	Muco
		Células D	Somatostatina
		Célula G	Gastrina

A camada mucosa do estômago produz grandes quantidades de muco, que forma uma barreira física de proteção a agentes agressivos, como o ácido produzido pelas células parietais, e contribui para a lubrificação do transporte do alimento (Waugh e Grant, 2006). O muco secretado tem a consistência de um gel aderente viscoso que forma um revestimento fino sobre as células (Khan, Jais, e Afreen, 2013; J. M. H. Larsson, Thomsson, Rodríguez-Piñeiro, Karlsson, e Hansson, 2013). O muco mantém à superfície da mucosa um pH de 6-7, em meio ácido (pH 1-2), sendo maioritariamente constituído por água (95%) e por glicoproteínas (5%) (Zakaria, Balan, Suppaiah, Ahmad, e Jamaludin, 2014). A mucina é a substância em maior percentagem no muco gástrico, sendo um fator importante pré-epitelial de primeira linha de defesa contra uma lesão na mucosa (Khan et al., 2013).

O bicarbonato que está em contacto com a superfície da mucosa cria um microambiente de pH mais elevado, ajudando a estabelecer um gradiente de pH nas duas zonas em contacto oferecendo uma barreira protetora contra a difusão de ácido. Em condições normais os iões de hidrogénio que difundem pela camada de muco são

neutralizados pelo bicarbonato originando água e dióxido de carbono (Braunwald et al., 2001).

A barreira muco-bicarbonato é somente uma barreira de proteção pré-epitelial entre o lúmen e o epitélio. Se esta não for suficiente, outros mecanismos de proteção serão fundamentais como as prostaglandinas, fluxo sanguíneo da mucosa e renovação celular (Khan et al., 2013). As prostaglandinas são essenciais na manutenção da integridade da mucosa, uma vez que inibem a secreção de ácido, estimulam a secreção de muco, bicarbonato e fosfolípidos, aumentam o fluxo sanguíneo da mucosa, e ainda estimulam a regeneração celular da mucosa após lesão (Khan et al., 2013; Sostres, Gargallo, Arroyo, e Lanas, 2010).

1.2 Secreção do Ácido gástrico

A secreção de ácido clorídrico ocorre nas células parietais através de enzimas H^+/K^+ -ATPase, comumente designada de bomba de prótons. A acidez estomacal facilita a digestão de proteínas e a absorção de ferro, cálcio e vitamina B₁₂, além de prevenir o desenvolvimento bacteriano e outras infecções entéricas (Cui e Waldum, 2007; Ito e Jensen, 2011; Laheij, Sturkenboom, Dieleman, e Jansen, 2004; Tempel, Chawla, Messina, e Celiker, 2013). A bomba de prótons é constituída por duas subunidades, uma catalítica (subunidade α), responsável pela troca contra o gradiente de concentração e ATP-dependente do H^+ intracelular pelo K^+ luminal, e uma estrutural (subunidade β), que confere estabilidade estrutural e funcional à proteína (Gu et al., 2014; Shin, Munson, Vagin, e Sachs, 2008; Ward e Kearns, 2013). Na ausência de estímulo, a bomba H^+/K^+ -ATPase permanece no citoplasma da célula parietal numa forma tubulovesicular relativamente inativa. O estímulo da célula parietal provoca a amplificação da área da superfície apical das células apicais, expondo um elevado número de bombas ao lúmen (Cui e Waldum, 2007; Shin et al., 2008; Ward e Kearns, 2013).

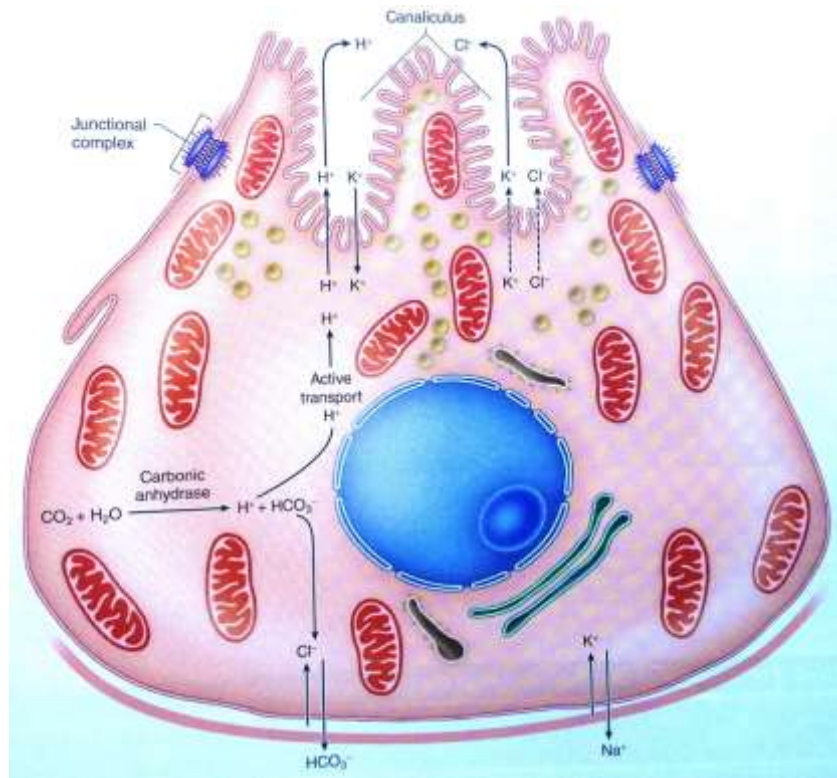


Figura 3- Funcionamento da H⁺-K⁺-ATPase (Mescher, 2013).

A formação do ácido clorídrico no lúmen do estômago é dependente de uma série de trocas iônicas, como está ilustrado na figura 3. O dióxido de carbono e a água passam através da camada serosa para a célula parietal, onde são atuados (no citoplasma) pela anidrase carbônica II para gerar prótons e íons bicarbonato. Os prótons atravessam a membrana da mucosa por transporte ativo pela bomba H⁺/K⁺-ATPase. Os íons bicarbonato produzidos no citoplasma da célula parietal atravessam a membrana basolateral, principalmente através de um transportador proteico que por troca HCO₃⁻ por Cl⁻, ambos a favor do gradiente de concentração. Os íons Cl⁻ que entram na célula parietal são então conduzidos para a membrana apical, atravessando-a por transporte passivo (via canais de Cl⁻). Os aniões cloro que chegam ao lúmen do estômago compensam as cargas positivas devidas à secreção de prótons nesta cavidade, pelo que se percebe que o transporte de Cl⁻ seja promovido pela bomba H⁺/K⁺-ATPase (Mejia e Kraft, 2009; Mescher, 2013; Shin et al., 2008; Ward e Kearns, 2013).

A regulação fisiológica da secreção ácida gástrica é controlada por três vias, via neuronal, parácrina e endócrina (Osefo, Ito, e Jensen, 2009; Tanaka et al., 2002). Os principais estimulantes da secreção do HCl nas células parietais são a acetilcolina, a gastrina e a histamina. A somatostatina é libertada pelas células D do fundo, corpo e

antro do estômago, sendo o principal inibidor da secreção de HCl (Cui e Waldum, 2007; Zakaria et al., 2014).

O sistema nervoso central modula a atividade do SNE através da acetilcolina, estimulando a secreção de ácido gástrico em resposta à antecipação ao alimento, o que caracteriza a fase cefálica como descrito já anteriormente. A acetilcolina é um neurotransmissor, libertado por neurónios eferentes vagais. As células ganglionares do SNE são estimuladas diretamente pelas fibras eferentes que percorrem o nervo vago, libertando-se a acetilcolina pelos neurónios pós-ganglionares do nervo vago que vai atuar nos recetores muscarínicos M_3 localizados na membrana da célula parietal. A ligação da acetilcolina aos seus recetores estimula a bomba H^+/K^+ -ATPase via o aumento do nível intracelular de Ca^{2+} com consequente libertação de prótons para o lúmen estomacal. Adicionalmente, a acetilcolina estimula indiretamente a libertação de histamina, através da ativação dos recetores M_1 presentes nas células ECL, e de gastrina, reforçando o estímulo para a secreção de ácido (Braunwald et al., 2001; Cui e Waldum, 2007; Tanaka et al., 2002). Na realidade, a acetilcolina, a gastrina e a histidina têm um efeito sinérgico estimulante da secreção ácida já muito bem estabelecido (Haas, Sergeeva, e Selbach, 2008) e aproveitado terapeuticamente, como se discutirá mais à frente neste trabalho.

A histamina é libertada pelas células ECL que se localizam na lâmina própria junto às células parietais. Quando a histamina é libertada liga-se diretamente aos recetores H_2 presentes na célula parietal, desencadeando uma cascata de eventos intracelulares que resultam no aumento dos níveis de AMPc e, consequentemente, secreção de HCl (Tanaka et al., 2002). A histamina atua ainda indiretamente na inibição da secreção de somatostatina, por ligação a recetores H_3 das células D, e estimula a secreção de gastrina (Cui e Waldum, 2007).

A gastrina é a principal hormona responsável pela regulação da secreção ácida. Quando a gastrina é libertada pelas células G do antro gástrico, liga-se a recetores de colecistocinina do tipo 2 (CCK-2) localizados na célula parietal e promove aumento dos níveis de cálcio intracelular, que por sua vez induz a bomba de prótons. Estes recetores estão também presentes nas células ECL, aos quais a gastrina pode se ligar promovendo também a libertação da histamina (Mejia e Kraft, 2009; Tanaka et al., 2002).

O principal inibidor da secreção ácida é a somatostatina libertada pelas células D presentes nas glândulas oxíntica e pilórica. Quando o pH do estômago atinge valores demasiado baixos, é desencadeado um mecanismo de regulação por *feedback* negativo

envolvendo a liberação de somatostatina, a qual se liga a recetores nas células parietais e atenua indiretamente a liberação de histamina e gastrina (Cui e Waldum, 2007; Mejia e Kraft, 2009). A figura seguinte pretende ilustrar o conjunto de passos relacionados com o estímulo e inibição da secreção de suco gástrico.

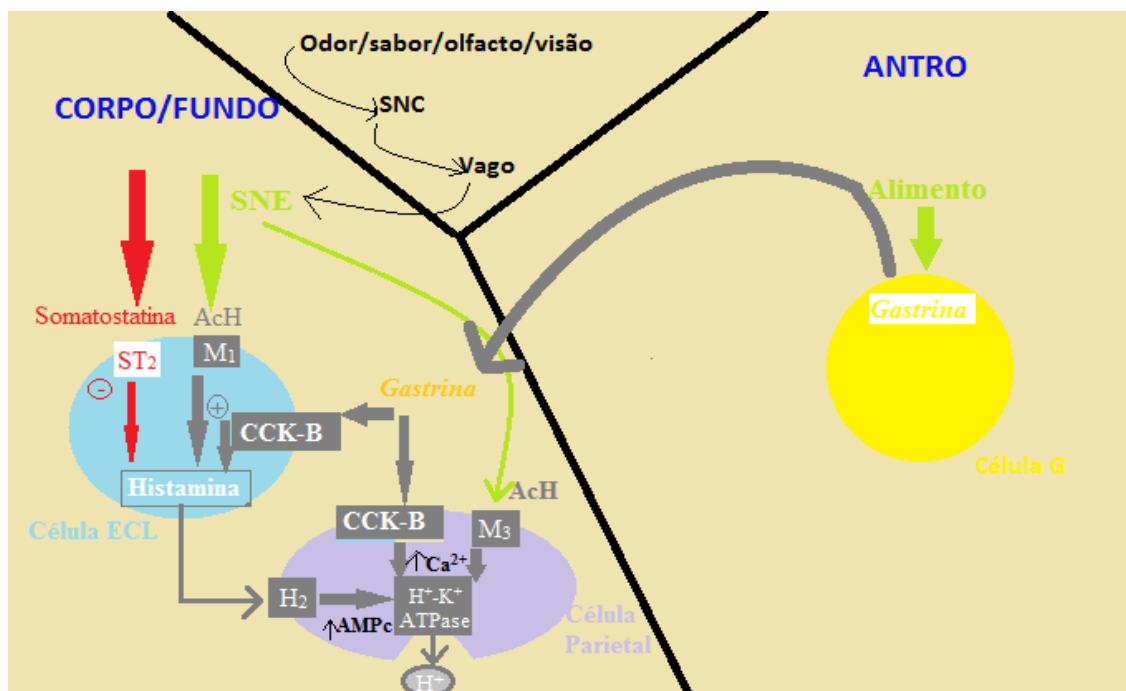


Figura 4 - Esquema da regulação da secreção ácida gástrica.

A regulação do processo da secreção de HCl é de extrema importância, uma vez que dela depende o sucesso do passo de preparação do quimo para a absorção posterior no intestino delgado, bem como a proteção do organismo contra possíveis contaminações bacterianas. Por esta razão, a regulação da secreção ácida gástrica revela-se muito útil como foco terapêutico em distúrbios gástricos (Cui e Waldum, 2007; Mejia e Kraft, 2009).

Neste trabalho pretende-se fazer uma revisão bibliográfica sobre os efeitos adversos, contra-indicações e precauções mais relevantes dos fármacos modificadores da secreção ácida e nos fármacos protetores da mucosa gástrica. Tornando o conteúdo deste trabalho numa ferramenta útil na prática farmacêutica.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 Patologias gástricas

As patologias relacionadas com a secreção ácida envolvem uma variedade de distúrbios que podem afetar o esôfago, estômago e o duodeno. Os fármacos modificadores da secreção ácida e protetores gástricos têm diversas indicações terapêuticas, tais como dispepsia, pirose, doença de refluxo gastroesofágico (DRGE), úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, erradicação do *Helicobacter pylori* em associação, coadministração com AINES, entre outras (Mejia e Kraft, 2009; Wedemeyer e Blume, 2014).

A dispepsia, comumente designada por má digestão, caracteriza-se por um conjunto de sintomas que envolvem sensação de dor ou ardor epigástrico e enfartamento pós-prandial, podendo ainda sentir-se náuseas e distensão abdominal. A pirose, também designada de azia, tem como manifestações clínicas a sensação de queimadura ou ardor atrás do esterno, podendo esta situação atingir a garganta e provocar um paladar desagradável, devido ao refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago por incompetência do EEI (Braunwald et al., 2001; Cedime, 2010).

A DRGE é causada por um refluxo retrógrado de ácido e outro conteúdo gástrico para o esôfago por incompetência das estruturas de restrição mecânica na junção gastroesofágica, sendo considerado uma doença quando os sintomas persistem mais do que três vezes por semana (Cedime, 2010). O refluxo ocorre apenas quando o gradiente de pressão entre o EEI e o estômago se perde. As manifestações clínicas típicas são regurgitação de material amargo na boca e pirose (Braunwald et al., 2001).

A úlcera péptica é uma alteração da mucosa gastrointestinal que afeta a muscular da mucosa, o que distingue de lesões superficiais. Variadíssimas causas podem estar associadas ao seu aparecimento, sendo as principais: a deficiente secreção de ácido ou pepsina; a deficiente defesa da mucosa; o *stress* emocional; o retardamento do esvaziamento gástrico; a predisposição genética; o refluxo de bile e do suco pancreático; fatores exógenos como o tabagismo, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), terapia adrenocorticoide, agentes infecciosos (ex. *H. pylori*) ou bebidas

contendo álcool ou cafeína (Braunwald et al., 2001; Zakaria et al., 2014). A sintomatologia é normalmente definida por dispepsia e dor (Braunwald et al., 2001).

O Síndrome de Zollinger-Ellison é clinicamente caracterizado pela presença de úlcera péptica refratária, provocada pela libertação de gastrina por um tumor neuroendócrino (gastrinoma), resultando em hipersecreção de ácido gástrico (Osefo et al., 2009). Durante muitos anos a gastrectomia total foi o tratamento de escolha para pacientes com síndrome Zollinger-Ellison, tornando-se possível neste momento o tratamento clínico dos pacientes com fármacos modificadores da secreção ácida, como por exemplo os inibidores da bomba de prótons e Antagonista dos recetores H_2 (Wyngaarden, Smith, e Bennett, 1993).

As infeções gástricas pela bactéria *H. pylori* são responsáveis pela maioria dos casos de úlcera. O efeito da bactéria no trato gastrointestinal é variado e relacionado com a bactéria e o hospedeiro. Será necessário um esquema terapêutico para a erradicação da infeção por *H.pylori*, com antibióticos e modificadores da secreção ácida (Osefo et al., 2009).

A terapêutica farmacológica de problemas relacionados com a hipersecreção ácida e/ou lesões gástricas comporta vários grupos de fármacos, nomeadamente os antiácidos, os inibidores da bomba de prótons, os antagonistas dos recetores H_2 , as prostaglandinas (misoprostol) e sucralfato. Todos estes grupos vão ser referidos no capítulo seguinte, mas alguns como maior destaque consoante a frequência de utilização.

2.2 Fármacos modificadores e protetores da secreção ácida gástrica

Antiácidos

Os antiácidos atuam neutralizando o ácido produzido pelas células parietais do estômago. São utilizados principalmente em tratamentos de episódios curtos e auto-limitantes de hiperacidez (Alsasua, Blanco, Camarasa, e Faura, 2012).

A formulação ideal de um antiácido seria: ser eficaz na neutralização de um ácido, não ser absorvido, conter quantidades desprezíveis de sódio, ter um paladar aceitável, ter boa tolerabilidade possibilitando doses repetidas, ser barato e ainda ser isento de reações adversas graves (Soares, 2002).

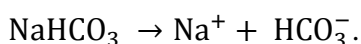
O grau de absorção de antiácidos determina a sua classificação em absorvidos de forma sistêmica ou não-absorvidos. Os primeiros podem produzir alcalose metabólica por absorção de cátions. A parte catiónica dos não absorvidos forma, no intestino, compostos básicos insolúveis, não absorvíveis. Assim, não determinam alterações importantes do equilíbrio ácido-base (Alsasua et al., 2012).

A classe terapêutica dos antiácidos é composta fundamentalmente por bicarbonato de sódio, carbonato de cálcio, sais de alumínio e hidróxido de magnésio (Cedime, 2010). Estes diferem significativamente entre si quanto à potência, taxa de absorção, tempo de ação, efeitos secundários, complicações sistêmicas e interações medicamentosas (Thompson, 2012). Em geral, os antiácidos devem ser administrados 1 a 2 horas depois das refeições para o seu efeito seja mais duradouro (Soares, 2002). Cada antiácido reage com o ácido clorídrico gástrico originando diferentes moléculas (tabela 3).

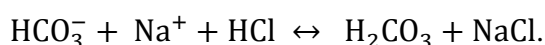
Tabela 3 - Reações químicas entre antiácidos e ácido clorídrico (Soares, 2002).

Antiácido	Reação química
Bicarbonato de Sódio	$\text{NaHCO}_3 + \text{HCl} \rightarrow \text{NaCl} + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 (\text{g})$
Carbonato de Cálcio	$\text{CaCO}_3 + 2\text{HCl} \rightarrow \text{CaCl}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$
Hidróxido de Alumínio	$\text{Al}(\text{OH})_3 + 3 \text{HCl} \rightarrow \text{AlCl}_3 + 3\text{H}_2\text{O}$
Hidróxido de Magnésio	$\text{Mg}(\text{OH})_2 + 2\text{HCl} \rightarrow \text{MgCl}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$

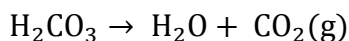
O bicarbonato de sódio é utilizado há décadas como antiácido. Apesar não ser comum nem recomendado a sua prescrição médica, uma vez que existem alternativas mais eficazes, apresenta uma utilização bastante popular devido ao seu baixo custo e uma cultura já existente da prática de automedicação (Al-Abri e Kearney, 2014). O bicarbonato de sódio (NaHCO_3) é um sal bastante solúvel, dissociando-se facilmente nos seus iões constituintes quando em soluções aquosas (reação de dissociação):



O ião bicarbonato é um composto anfotérico (ião bicarbonato) que em meio ácido reage com os prótons para dar H_2CO_3 (reação de neutralização):

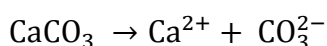


Por fim, o aumento de ácido carbónico (H_2CO_3) favorece a sua conversão em água e dióxido de carbono



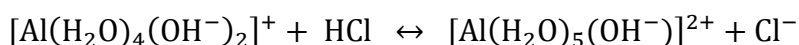
o que justifica a formação de gás associada a administração deste tipo de antiácidos. A utilização de prótons pelo bicarbonato faz aumentar pH gástrico para valores entre 5 e 8 (Thompson, 2012).

O carbonato de cálcio (CaCO_3) sofre um conjunto de reações semelhantes ao do bicarbonato, mas neste caso como o ião libertado por dissociação é uma base fraca de um diprótico, pode receber dois prótons em vez de um



Pelo que este antiácido tem um início de ação rápido e exerce um efeito potente e prolongado na neutralização de ácido gástrico.

O alumínio também é utilizado sob a forma de hidróxido, carbonato, fosfato e aminoacetato, sendo a primeira a forma mais utilizada como antiácido. Não obstante o facto destes compostos serem constituídos por aniões capazes de reagirem como bases na neutralização do ácido gástrico, na realidade o catião alumínio forma facilmente complexos hexadentados com grupos hidroxilo e moléculas de água, complexos estes que participam em equilíbrios tampão



sendo que a capacidade tampão se sobrepõe como efeito à neutralização direta pelo anião do sal de alumínio administrado. Assim, estes compostos revelam-se antiácidos fracos e de ação lenta. Outros antiácidos que atuam de modo quimicamente semelhante são os compostos de bismuto.

Os sais de magnésio com propriedades antiácidas são óxido, carbonato, hidróxido e trissilicato. O hidróxido de magnésio, mais conhecido por leite da magnésia, é um potente neutralizador de ácido gástrico com produção de cloreto de magnésio e água (tabela 3) (Thompson, 2012).

A utilização dos antiácidos descritos apresenta variados efeitos adversos e contra-indicações que determinam a escolha de um em detrimento de outro, sendo de elevada

relevância o papel de aconselhamento do farmacêutico. Em seguida será descrito os aspetos mais importantes a ter em conta nessa escolha.

A eructação e a flatulência são efeitos adversos mencionados pelo uso de certos antiácidos, como bicarbonato de sódio e carbonato de cálcio, uma vez que libertam dióxido de carbono após neutralização do ácido gástrico, apesar de este ser rapidamente absorvido (Kurbel, Kurbel, e Vcev, 2006; Thompson, 2012).

O síndrome de leite-alcalino é uma consequência da ingestão excessiva de cálcio e substâncias alcalinas absorvíveis, tais como carbonato de cálcio e bicarbonato de sódio, destabilizando o equilíbrio ácido-base do organismo (Al-Abri e Kearney, 2014; Scofield, Nguyen, e Sharief, 2014). Classicamente, é definida por uma tríade de hipercalcemia, alcalose metabólica e insuficiência renal e consequente melhoria após cessação de ingestão de alcalinos absorvíveis e cálcio (Caruso, Patel, Julka, e Parish, 2007; Mejia e Kraft, 2009). Quando o consumo de carbonato de cálcio é superior a 5 g por dia, ou 3 g por dia se se tratar de um indivíduo com insuficiência renal (IR), desenvolve-se a típica hipercalcemia. As manifestações clínicas, numa fase aguda, podem ser cefaleias, anorexia, náuseas e vômitos, astenia, dores abdominais, obstipação, sede e poliúria. O carbonato de cálcio é um potente estimulante deste síndrome, uma vez que contém tanto o cálcio como a componente alcalina absorvível, necessárias para o seu desenvolvimento (Caruso et al., 2007).

Indivíduos que devem restringir da sua dieta o cloreto de sódio devido às suas patologias ou quadro clínico desfavorável, devem evitar ou reduzir a administração de bicarbonato de sódio. As patologias ou estados fisiopatológicos que normalmente são contra indicadas a administração de sódio são hipertensos, diabéticos, insuficientes renais e cardíacos (Al-Abri e Kearney, 2014; Forslund, Koistinen, Anttinen, Wagner, e Miettinen, 2008).

Está documentado (Forslund et al., 2008) um caso de uma mulher que ingeriu diariamente aproximadamente 50 g de bicarbonato de sódio por dia, durante 40 anos, para o tratamento da dispepsia alcoólica. Após várias análises e exames realizados, verificou-se que senhora apresentava alcalose metabólica, hipertensão, convulsões epiléticas, hematoma subdural e rabdomiólise com insuficiência renal terminal. Os transtornos metabólicos devido á ingestão abusiva de bicarbonato de sódio pode provocar hipocalemia, hipernatremia, hipocloremia e consequentemente alcalose metabólica (Al-Abri e Kearney, 2014; Forslund et al., 2008).

Em insuficientes renais, a administração de certos antiácidos aumenta o risco de alcalose metabólica. A formação de bicarbonato livre, apesar de reagir com diversas moléculas, aumenta a sua reabsorção a nível intestinal, provocando um desequilíbrio ácido-base, aumentando o pH sanguíneo (Al-Abri e Kearney, 2014). O aumento do pH sanguíneo provoca náuseas, cefaleias e fraqueza, tendo consequências em várias patologias. O cloreto de cálcio, produzido na reação entre o carbonato cálcio e o ácido gástrico, reage em parte com os iões bicarbonato livres, reduzindo assim a possibilidade de originar alcalose metabólica em insuficientes renais, reduzindo a sua reabsorção. (Alsasua et al., 2012)

A maioria dos antiácidos neutraliza a totalidade do ácido gástrico existente, mas terminado o efeito neutralizante pode originar um efeito *rebound* da hipersecreção ácida gástrica (RASH), havendo novamente a necessidade de administrar mais antiácido. Esta necessidade cria um ciclo vicioso e abusivo do uso de antiácidos (Teixeira, 2013).

O hidróxido de magnésio e o hidróxido de alumínio são dois antiácidos que contribuem para a absorção do metal respetivo, provocando hipermagnesemia e hiperaluminemia, respetivamente. O hidróxido de magnésio não é absorvido pelo intestino, mas o cloreto de magnésio resultante da reação com o ácido gástrico pode ser absorvido, elevando os níveis séricos do metal. Os sintomas de hipermagnesemia são hipotensão, náuseas e vômitos seguidos de reflexos osteotendinosos, depressão respiratória (depressor do SNC) e coma, sendo significativo o risco nos insuficientes renais (Wyngaarden et al., 1993). A hiperaluminemia originada pela absorção de cloreto de alumínio poderá levar, principalmente em insuficientes renais, à acumulação do metal em certos tecidos. De facto, ainda que sendo absorvido em pequenas quantidades, o alumínio é facilmente transportado na corrente sanguínea pela transferrina e sofre deposição no cérebro, sendo a acumulação mais relevante para indivíduos com insuficiência renal (figura 5). Pensa-se que o uso de hidróxido de alumínio pode estar associado com a doença de Alzheimer, no entanto tal ainda não foi confirmado (Thompson, 2012). Por outro lado, o hidróxido de alumínio, não absorvido, liga-se ao fosfato no lúmen intestinal formando um complexo insolúvel. A insolubilidade do complexo é um facto benéfico em doentes com elevado nível sério de fosfato, por exemplo em insuficientes renais ou a presenças de calcos renais contendo fosfatos (Alsasua et al., 2012; Thompson, 2012). O uso prolongado de hidróxido de alumínio pode provocar carência de fosfatos em pessoas saudáveis, tendo como manifestações clínicas a fraqueza, mal-estar e anorexia (Alsasua et al., 2012).

O magnésio sob a forma insolúvel é responsável pelo aparecimento de diarreias, por provocar um aumento da mobilidade gastrointestinal (Mejia e Kraft, 2009). Por outro lado, o hidróxido de alumínio provoca obstipação, devida à complexação com os fosfatos. São comuns formulações com os dois tipos de antiácidos, de modo a minimizar os seus efeitos adversos, tornando-os mais toleráveis. No caso de associações de antiácidos, é de salientar que a adição de hidróxido de alumínio reduz a capacidade neutralizante do hidróxido de magnésio (Alsasua et al., 2012).



Figura 5- Transporte do alumínio na corrente sanguínea.

Alguns componentes adicionais podem ser associados às formulações de antiácido com o intuito de melhorar a tolerabilidade das substâncias. Alguns exemplos desses componentes são o simeticone como antiflatulento, aromatizante de hortelã-pimenta relaxante do EEI facilitando a eructação, e os alginatos que formam uma barreira física na passagem de ácido para o esôfago. Apesar dos possíveis benefícios destes componentes adicionais, geralmente não se encontram na quantidade suficiente para exercer o seu efeito clínico (Thompson, 2012).

Na tabela 4 é apresentada algumas características dos antiácidos descritos.

Tabela 4- Algumas características dos antiácidos.

Antiácido	Efeitos adversos	Potência de neutralização	Vantagens
Bicarbonato de sódio	Alcalose metabólica em IR Síndrome do leite – alcalino Provoca liberação de CO ₂ CI: hipertensos, IR, ICC, úlcera gástrica; gravidez.	Baixa	Paladar agradável Baixo custo
Carbonato de cálcio	Síndrome leite – alcalino Provoca liberação de CO ₂ CI: grávida.	Muito alta	Poder neutralizante
Sais de Alumínio	Obstipação Hiperalbuminemia em IR; Hipofosfatemia em indivíduos saudáveis Acumulação de alumínio em tecidos.	Moderada	Não provoca liberação de CO ₂
Sais de magnésio	Diarreia Hipermagnesemia em IR	Alta	Poder neutralizante Não provoca liberação de CO ₂

Inibidores da Bomba de Protões (IBP)

A subunidade alfa da bomba de protões apresenta 10 segmentos transmembranares e contém um total de 28 resíduos de cisteínas (CYS). O resíduo mais importante para a ação dos IBP é o CYS₈₁₃. Esta cisteína está localizada no vestíbulo luminal da enzima e é acessível a partir da área extracitoplasmática. Todos os IBP interagem com a CYS₈₁₃, independentemente da sua reatividade química e velocidade de ativação (Ward e Kearns, 2013).

Os IBP apresentam pelo menos um grupo –SH e ligam-se ao resíduo CYS₈₁₃ (as cadeias laterais dos resíduos de cisteína apresentam igualmente um grupo –SH) por uma ligação dissulfureto (ou persulfureto), que é uma ligação covalente e, portanto, irreversível do ponto de vista farmacológico. Assim sendo, a reposição da taxa de bombeamento de protões para o lúmen estomacal após o uso de IBP requer a síntese de nova proteína, sendo morosa e implicando a interrupção de secreção ácida durante esse tempo. Além da CYS₈₁₃, um GLU₈₂₀ e um segundo resíduo aniônico na posição 824 (um resíduo de glutamato ou um de aspartato) são importantes na estabilização dos IBP à superfície da proteína (Gu et al., 2014; Roche, 2006).

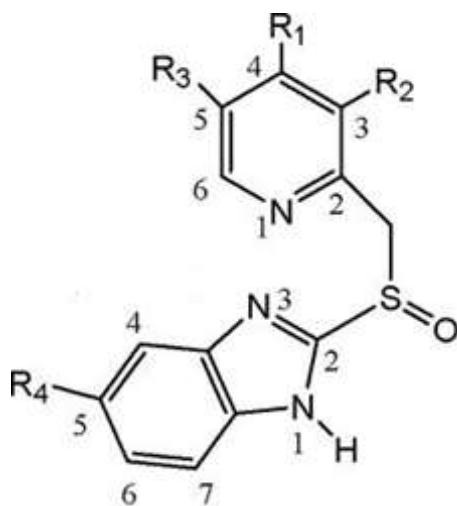


Figura 6 - Estrutura química base dos inibidores da bomba de prótons (Roche, 2006).

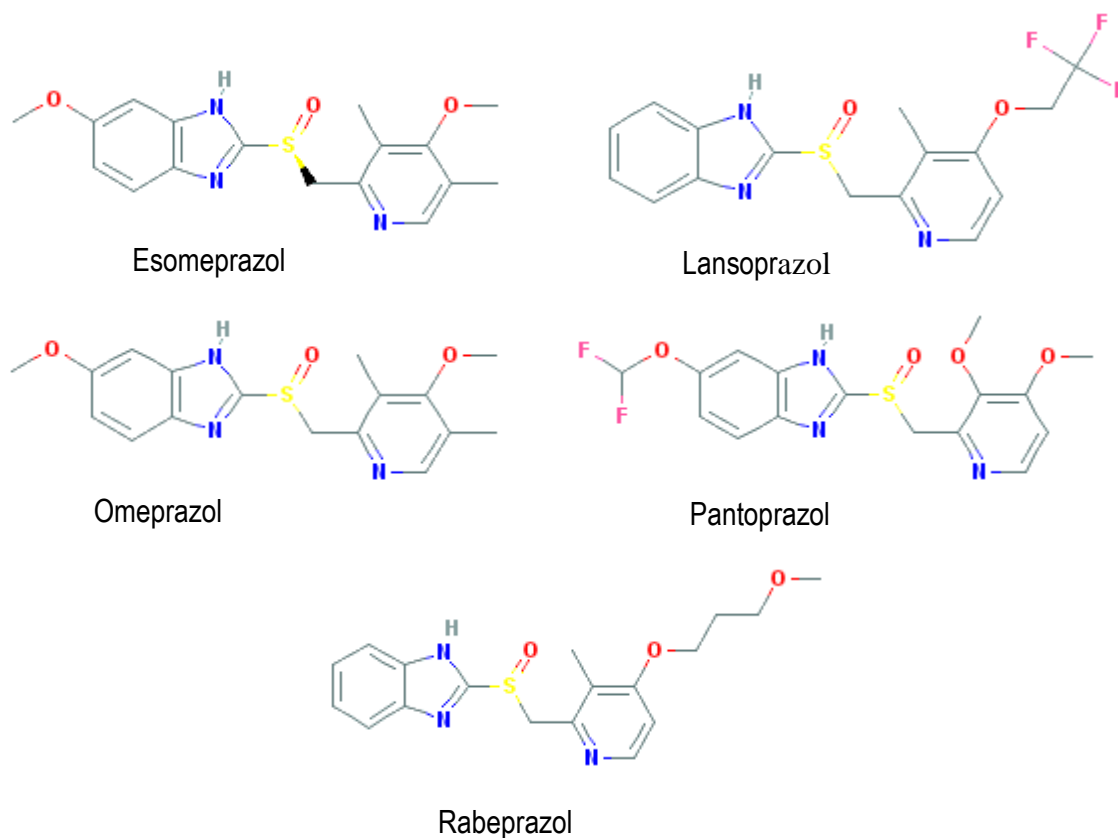


Figura 7 - Estrutura química dos principais inibidores daa bomba de prótons.

Os IBP são quimicamente definidos por α -piridilmetilsulfinilbenzimidazol, ilustrado na figura 6 (Gu et al., 2014). As moléculas de IBP comercializadas em Portugal são omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol e rabeprazol, e todas são constituídas com a mesma estrutura base apenas diferindo na natureza dos substituintes

colocados sobre os anéis de piridina e benzimidazol (grupos R1-R4 na figura 7) (PubChem, s.d.).

O grupo sulfonilo presente nas estruturas base dos IBP não é suficientemente reativo para estabelecer a ligação dissulfureto com os resíduos da CYS da bomba de prótons, sendo necessária a sua conversão prévia em sulfonamida ou num derivado sulfonado. Através do meio de dois prótons e um rearranjo espontâneo subsequente para formar a sulfonamida ativa ou derivados sulfonados. O sistema de ativação de IBP é extremamente complexo, sendo apresentando resumidamente na figura 8. A molécula resultante da ativação do IBP encontrar-se perfeitamente posicionada para a ligação CYS-SH, uma vez que a molécula está permanentemente a ser mantida na sua respetiva posição por ligações formadas entre IBP e os dois resíduos aniônicos na bomba de prótons na posição 820 (GLU) e 824 (GLU ou ASP) (Ward e Kearns, 2013).

Para alcançar CYS₈₁₃ e CYS₈₂₂ a estrutura do IBP deve interagir com a bomba de prótons na área do vestíbulo luminal. Para chegar ao local intacto o fármaco deve ser sistemicamente absorvido e em seguida, distribuído de volta para lúmen do estômago, na sua forma não ionizada, a partir da circulação. Se as estruturas IBP forem expostas ao ácido gástrico no lúmen do estômago imediatamente após a administração por via oral, a molécula seria ativada demasiado cedo, não reagindo seletivamente com os resíduos da CYS da bomba de prótons. No entanto, quando protegido com revestimento entérico, em cápsula ou comprimido por exemplo, o fármaco será apenas libertado no intestino (Ward e Kearns, 2013). O pH mais elevado do fluido intestinal (5.5) e do sangue (7.4), garante que os átomos de azoto piridina e de benzimidazol do IBP permaneçam não ionizados até a molécula alcançar as células parietais.

Os IBP ligam-se fortemente a proteínas plasmáticas e são amplamente metabolizados pela família de enzimas CYP 450. A isoforma 2C19 é particularmente importante na conversão da estrutura base em metabolitos inativos, embora a CYP 3A4 também desempenhe um papel importante na biotransformação dos IBP (Litalien, Théorêt, e Faure, 2005).

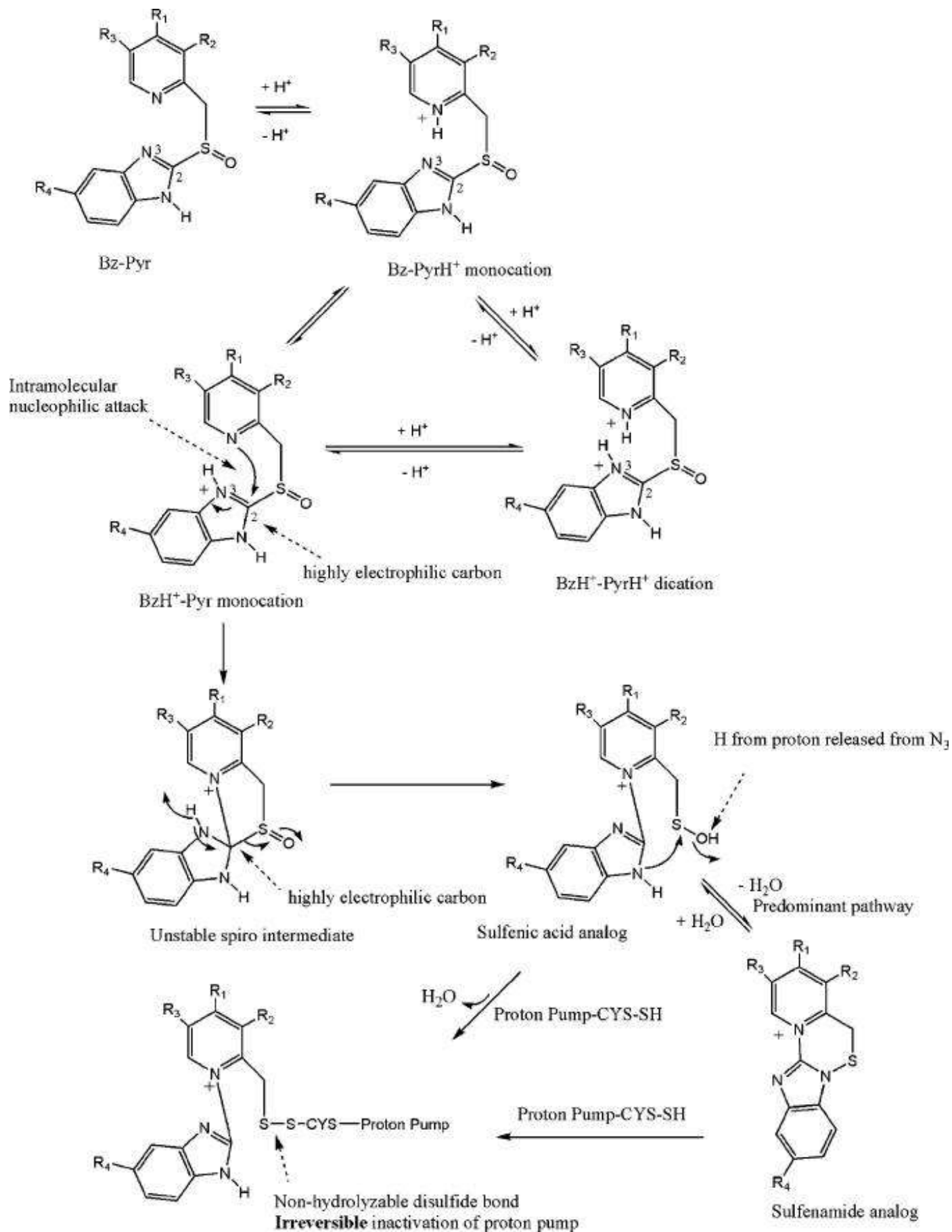


Figura 8 - Ilustração do processo de ativação dos Inibidores da Bomba de Protões

(Shin, Cho, e Sachs, 2004).

O uso generalizado de IBP em todo o mundo, por quase duas décadas, está gradualmente a aumentar, reocupando médicos e doentes utilizadores destes tipos fármacos sobre os reais benefícios e variedade de riscos que até recentemente, têm recebido pouca atenção (Thomson, Sauve, Kassam, e Kamitakahara, 2010).

A incidência de reações adversas ao medicamento (RAM), identificados em ensaios clínicos de pré-comercialização, são tipicamente da ordem de 1-5% e incluem cefaleias, diarreia, obstipação, náuseas e erupções cutâneas. Estas RAMs são observáveis com pouca diferença significativa quando comparada com os antagonistas dos recetores H_2 . A utilização de IBP em curto espaço de tempo e nas doses recomendadas é geralmente bem tolerada, mesmo em crianças, grávidas e idosos, excluindo raras exceções (Thomson et al., 2010).

O mais proeminente entre associações de RAM com a terapia de IBP a longo prazo são o risco de fraturas ósseas, aumento da suscetibilidade a infeções e as alterações na função gástrica.

- Efeito no osso:

Estudos têm demonstrado alguma associação entre o uso prolongado de IBP e fraturas ósseas, incluindo a anca, coluna vertebral, punhos e antebraços, aumentando o risco consoante a dose e a duração de exposição ao fármaco (Costa-Rodrigues, Reis, Teixeira, Lopes, e Fernandes, 2013; Gray et al., 2010; Yang, Lewis, Epstein, e Metz, 2006).

Várias tentativas têm sido propostas em associar a hipoclorídria com a absorção prejudicada de cálcio, mas ainda não se chegou a uma conclusão consistente. Embora a anemia perniciosa ou após gastrectomia tenham sido associadas a um aumento da taxa de fratura da anca (Merriman, Putt, Metz, e Yang, 2010; Targownik, Lix, Leung, e Leslie, 2010).

Dois estudos foram incapazes de determinar um risco aumentado de fratura da anca, a não ser que lhe seja associado outro fator de risco adicional, como o uso de esteróides ou a pré-existência de osteoporose, sugerindo que o uso de IBP pode ser prejudicial principalmente em subgrupos vulneráveis (Kaye e Jick, 2008; Targownik et al., 2010). No caso de diagnóstico de osteoporose a um indivíduo a tomar um IBP, a osteoporose é considerada um intermediário na cadeia causal do IBP causar fratura na anca (Kaye e Jick, 2008).

Os osteoclastos são responsáveis pela reabsorção da matriz óssea, sendo a reabsorção dependente da capacidade dos osteoclastos gerarem um componente extracelular ácido entre si e a superfície do osso. O mecanismo celular responsável por essa acidificação é a enzima H^+/K^+ -ATPase que acidifica o vacúolo da matriz óssea durante a reabsorção óssea (Rousselle e Heymann, 2002). Alguns estudos mostram que o omeprazol inibe a reabsorção óssea *in vitro* e *in vivo*, diminuindo a renovação óssea. Os IBP, como já referido anteriormente, inibem a H^+/K^+ -ATPase localizada nas membranas das células parietais gástricas, e consequentemente, aumentam o pH gástrico, podendo o mesmo efeito verificar-se na H^+/K^+ -ATPase localizada no osso (Costa-Rodrigues et al., 2013; Thomson et al., 2010). Esta situação pode levar ao aumento da densidade óssea medida pela cintilografia óssea, apesar de bloquear a reparação de microfraturas, aumentando o risco de fratura e enfraquecendo a resistência do osso (Targownik et al., 2010).

Outro fator a considerar, pode ser a deficiência em vitamina B_{12} (cianocobalamina), esta é essencial para o desenvolvimento do osso, concretamente na função dos osteoclastos, mas a sua normal absorção é afetada com o uso de IBP (Merriman et al., 2010). A vitamina B_{12} está presente nos alimentos e ambos ácido gástrico e pepsina são necessários para a sua absorção, pelo que a utilização de IBP pode comprometer este processo (Lodato et al., 2010).

- Suscetibilidade à infeção:

A principal função de ácido gástrico em seres humanos é a esterilização de todo o conteúdo gástrico que entra no trato gastrointestinal, oferecendo defesa ao hospedeiro. É eficaz contra organismos sensíveis prevenindo infeções, a menos que o inóculo tenha um tamanho demasiado elevado, seja resistente ao ácido, altamente virulento ou ainda as defesas do hospedeiro não estejam nas melhores condições (Laheij et al., 2004; Leonard, Marshall, e Moayyedi, 2007). A redução da acidez gástrica está associada com o risco de infeção entérica e sistémica (Leonard et al., 2007).

Acredita-se que a secreção ácida tem importância elevadíssima em eliminar os microrganismos patogénicos, mas o aumento do pH gástrico, retardamento do esvaziamento gástrico, aumento da translocação bacteriana, diminuição da viscosidade do muco gástrico e a alteração da flora podem contribuir para o bloqueio dessa função do ácido (Laheij et al., 2004). O único organismo exclusivamente adaptada a sobreviver num ambiente ácido é a *H. pylori*, sendo o efeito dos IBP significativamente maiores

em doentes infetados por essa bactéria do que em caso de controlo (Wyngaarden et al., 1993).

Os esporos de *Clostridium difficile* são frequentemente disseminados entre doentes, particularmente em hospitais originando infeção, mesmo na ausência do uso de antibióticos. Num caso normal, a flora entérica protege contra a sua potencial ativação e gradualmente diminui o risco de infeção, sendo eliminada a autoproteção com o uso antibioticoterapia (Biswal, 2014). Embora a utilização de antibióticos seja o fator mais importante de causalidade iatrogénica para o desenvolvimento de infeção por *C. difficile*, recentemente uma atenção considerável tem sido focada sobre o papel de IBP em promover infeção por *C. difficile* (Stewart e Hegarty, 2013). Os estudos realizados para analisar o efeito de IBP sobre as infeções por *C. difficile* e outras infeções entéricas, têm-se centrado na dependência do pH, uma vez que a pH elevado os esporos são resistentes tornando-se mais virulentos no organismo, por esvaziamento gástrico retardado que prolonga a duração do processo, e possivelmente por efeito de sais biliares e fosfatos de potássio no suco gástrico (Leonard et al., 2007).

Apesar de na maioria dos estudos se assumir que o mecanismo pelo qual os IBP promovem infeção por *C. difficile* é através da supressão de ácido gástrico, alguns autores sugerem outro mecanismo. Hegarty, Sangster, Harris e Stewart (2014) e Stewart e Hegarty (2013) associaram a utilização de IBP com a diminuição da expressão de genes que têm funções importantes na integridade do *C. difficile*. O comprometimento dessas funções pode promover a infeção por *C. difficile*. O aumento de colonização bacteriana no estômago observada com a utilização de IBP pode ser associada a micro aspiração pulmonar e colonização do pulmão. Num estudo de Laheij et al. (2004) foi associado o aumentado risco de pneumonia adquirida na comunidade com a terapêutica supressora de ácido gástrico.

Outros estudos indicam que não há dados suficientemente convincentes que indiquem ligações significativas com infeções nosocomiais ou associadas à ventilação mecânica, originando pneumonia. Esses estudos sugerem que, mesmo que haja uma verdadeira associação entre utilização de IBP e o aparecimento de pneumonia, esta terá uma relevância clínica muito limitada, exceto possivelmente em indivíduos mais vulneráveis. Apesar da colonização gástrica anormal com o uso de IBP, o risco teórico de microaspiração ou translocação ainda não está bem esclarecido (Sultan, Nazareno, e Gregor, 2008).

○ Má absorção:

A inibição da secreção gástrica de ácido, pepsina, fator intrínseco, a vitamina C e outras substâncias são merecidas de uma especial atenção uma vez que podem resultar numa série de estados de deficiência clínica.

Há relativamente poucos estudos sobre o efeito do uso prolongado de IBP e a absorção de ferro e os resultados dos estudos disponíveis são controversos. O ácido gástrico desempenha um papel importante na absorção de ferro. Existem dois tipos de ferro dietético que se diferenciam pela capacidade de absorção: o ferro hémico (32%), que deriva do sangue animal e do músculo e que é bem absorvido, e o ferro não hémico, mais comum (66%), derivado de plantas (frutas, legumes e entre outros) e que requer um ambiente gástrico ácido para sua absorção. A acidez gástrica ajuda na solubilização dos sais de ferro, permitindo reduzir o ferro não hémico ao estado ferroso facilitando a sua absorção (Ito e Jensen, 2011; Tempel et al., 2013) .

Ambos os ácidos clorídricos e ascórbicos produzidos pelo estômago estão envolvidos na conversão de ferro não hémico em ferro ferroso e em mantê-lo no estado reduzido. O ácido ascórbico também forma quelatos com o ferro não hémico e mantém-se em solução até que sejam absorvidos. Durante a terapêutica com IBP, a absorção ideal de ferro é afetada, sendo a redução mais notória quando o doente se encontra infetado com *H. pylori* ou gastrite (Hutchinson, Geissler, Powell, e Bomford, 2007).

Num estudo envolvendo indivíduos com anemia sujeitos a uma terapia oral com ferro na presença e na ausência de IBP (Sharma, Brannon, e Carloss, 2004), verificou-se que os indivíduos não respondiam à terapia quando sob o efeito de um IBP, mas que o nível sérico de ferro aumentou quando o IBP foi retirado da terapêutica. Os autores deste estudo atribuíram a diminuição da absorção de ferro na presença de IBP à má absorção secundária ao uso de IBP.

Em doentes com hemocromatose hereditária existe um aumento da absorção de ferro a nível intestinal. Hutchinson et al. (2007) administrou a indivíduos com hemacromatose hereditária durante uma semana um IBP, verificando-se uma redução significativa do volume de sangue necessário remover para a manutenção do nível de ferro no organismo.

Noutro estudo, os autores tinham como objetivo determinar a influência da utilização de omeprazol, em curta duração, na absorção de ferro (Tempel et al., 2013). Verificou-se que a administração de omeprazol em curta duração não afeta a absorção de ferro a nível gastrointestinal em indivíduos saudáveis. Os indivíduos que

participaram no estudo eram saudáveis e não tiveram restrições na dieta, de modo a excluir outros fatores que possam influenciar a absorção de ferro e a mimetizar o mais possível a vida real.

- Hipergastrinemia:

Vários estudos têm relacionado a terapêutica com IBP com o desenvolvimento de alterações anatomopatológicas na mucosa gástrica. (Souza, da Silva, de Araújo, Santos, e Mendonça, 2013) Os IBP inibem a bomba de prótons, mas não inibem a liberação de gastrina pelas células G, que por sua vez os níveis séricos dessa hormona aumentam gradualmente, dando origem a um estado de hipergastrinemia. A hipergastrinemia pode dar origem a hiperplasia oxíntica, aumento da massa da célula parietal, dilatações glandulares e estimular as células ECL a libertar histamina, observando-se um aumento sérico (Osefo et al., 2009; Teixeira, 2013). A hiperplasia celular pode causar obstrução das glândulas fúndicas tornando-se proeminente o aparecimento de pólipos. Hiperplasias ou quistos fúndicos surgem em 7-10% dos doentes que tomam IBP por 12 meses ou mais, são benignos e regredem com a interrupção da terapêutica (Thomson et al., 2010). No entanto, em doentes com polipose adenomatosa familiar, o estado de hipergastrinemia durante o tratamento com IBP pode promover a progressão das lesões pré-malignas existentes, aumentando a proliferação de células neoplásicas. (Rotte et al., 2009; Watson e Smith, 2001) Displasia dos pólipos gástricos pode ocorrer em 25% a 44% em indivíduos com polipose adenomatosa familiar (E. J. Kuipers, 2006; Thomson et al., 2010).

Hipergastrinemia, derivada da terapêutica diária com IBP, aumenta a capacidade de secreção de ácido gástrico que se apresenta aparentemente controlada durante a terapêutica, mas que regride após a suspensão do fármaco (Osefo et al., 2009; Reimer, Søndergaard, Hilsted, e Bytzer, 2009). Este fenómeno é denominado por efeito *rebound* da hipersecreção ácida, ou mais comumente designado por RASH (*Rebound Acid hypersecretion*), na língua inglesa (Reimer et al., 2009).

Em voluntários saudáveis, submetidos ao tratamento durante 8 semanas com esomeprazol 40 mg por dia, a sua interrupção foi seguida pelo desenvolvimento de novos sintomas dispépticos em mais de 40% dos voluntários sem sintomas anteriormente referenciados. Dependendo da dose e duração de exposição ao fármaco, pode levar 2 a 3 meses ao efeito *rebound* da hipersecreção ácida gástrica retome a níveis basais (H. Larsson, Carlsson, Ryberg, Fryklund, e Wallmark, 1988; Reimer et al., 2009).

Este fenómeno implica um planeamento antecipado do modo como o IBP é descontinuado. Os sintomas podem ser tratados com antiácidos ou fármacos inibidores dos recetores H_2 que causam um efeito *rebound* insignificante, ou talvez uma redução progressiva de dose de IBP (Reimer et al., 2009).

Nas situações de RASH após a tentativa de parar o IBP, pode resultar no agravamento dos sintomas da doença para o qual este foi indicado, podendo resultar em um prolongamento do uso de IBP (Osefo et al., 2009).

- Hipergastrinemia e neoplasia:

A gastrina tem efeitos tróficos em muitos tecidos e estimula um certo número de linhas celulares de tumor em culturas, incluindo células de cancro do cólon (E. J. Kuipers, 2006). Os efeitos da gastrina na secreção gástrica são inibidos pelos IBP, mas os potenciais efeitos proliferativos sobre as células da mucosa não são inibidos (E. J. Kuipers, 2006).

Relativamente ao nível sérico de gastrina, vários estudos referem que os níveis aumentam com uso de IBP, sendo esse aumento mais significativo em doentes infetados com *H. pylori* e o risco de proliferação das células ECL é também mais significativo nestes doentes (Souza et al., 2013).

Tsukamoto et al. demonstraram que a supressão de ácido gástrico por altas doses de IBP induz hipergastrinemia e consequentemente o aparecimento de tumores neuroendócrinos em animais (Tsukamoto et al., 2011).

Em doentes com DRGE que utilizam exaustivamente IBP, o efeito da gastrina é mais preocupante, uma vez que pode levar à progressão do esófago de Barrett modificando as células pré-malignas para malignas (Ernst J. Kuipers, 2010).

A maioria dos estudos, sugere que os doentes com progressão de displasia, esta é interrompida após cessão do uso de IBP (Ernst J. Kuipers, 2010).

Os indivíduos geneticamente propensos, com neoplasia endócrina múltipla tipo1 (MEN-1), ao síndrome Zolling-Ellison e ainda com desordem genética como anemia perniciosa (hipoclorídria) podem desenvolver carcinomas gástricos (Hage, Hendel, Gustafsen, e Hendel, 2003; Osefo et al., 2009).

Vários estudos demonstraram que o risco de formação de pólipos glandulares fúndicos aumenta drasticamente, principalmente em pessoas não infetadas com *H. pylori*, e a sua formação não está associada às lesões displásicas. A hiperplasia e a

hipertrofia das células parietais, bem como a formação de quistos glandulares, estão associados à utilização a longo prazo de IBP (Jalving et al., 2006; Souza et al., 2013).

Num estudo realizado em seres humanos, analisou a prevalência de alterações proliferativas gástricas em indivíduos com uso crônico de IBP, mostrando uma prevalência de 27.3% de alterações proliferativas, sendo os pólipos fúndicos esporádicos os mais identificados. A associação entre a idade e alterações proliferativas apresentou significância estatística (Menegassi et al., 2010).

Uma vez que os estudos são controversos, será razoável considerar a interrupção do tratamento de IBP em indivíduos com neoplasia.

- Alergias alimentares:

O processo de sensibilização contra proteínas provenientes dos alimentos não é totalmente compreendido. O uso de fármacos supressores da secreção gástrica aumenta o risco de alergia alimentar, uma vez que provocam o aumento de pH gástrico. Como consequência desse aumento, o pepsinogénio não é convertido em pepsina, uma vez que necessita de pH ácido, inibindo assim a digestão proteica (Pali-Schöll et al., 2010).

Várias experiências indicam que os possíveis alérgenos que ingerimos através da alimentação são normalmente degradados após digestão ácida e ação da pepsina. Sob condições de pH gástrico elevado, as proteínas normalmente de digestão lábil permanecem estáveis e a sua conformação intacta, o que aumenta a possibilidade de sensibilização de novo e formação de IgE específica para o antígeno (Diesner et al., 2008; Pali-Schöll et al., 2010).

Dependendo da dose, os IBP aumentam a permeabilidade da mucosa a pequenas moléculas, podendo estar incluídos os antígenos péptidos. Em adultos tratados com IBP durante 3 meses, devido a distúrbios dispéptidos, observou-se um aumento dos níveis de IgE no plasma, novos anticorpos específicos alimentares e uma resposta imune da mucosa aos alérgenos ofensivos (Diesner et al., 2008).

Ratinhos BALB/c foram alimentados com extrato de avelã e estudou-se o efeito da adição à dieta de um fármaco anti-ulceroso, com o objetivo de verificar a sensibilidade oral pela ingestão de avelã. Chegou-se à conclusão que os fármacos modificadores da secreção gástrica podem levar à indução de hipersensibilização do tipo imediato com a ingestão de extrato de avelã (Schöll et al., 2005).

Num estudo semelhante, envolvendo igualmente ratinhos BALB/c mas onde o potencial alérgeno utilizado foi a ovalbumina (proteína da clara do ovo) em substituição

do extrato de avelã, analisou-se o efeito da adição de um IBP, chegando-se à conclusão que ovalbumina em baixa dosagem sob medicação com antiácido resulta em alergia alimentar mediada pela IgE (Diesner et al., 2008). Estudos realizados em ratinhos, utilizando proteínas de caviar e de bacalhau em associação com um fármaco inibidor da secreção gástrica, corroboraram os estudos anteriores ao mostrarem que o aumento do pH provocado pelo fármaco utilizado, seja ele de que classe for, prejudica a digestão gástrica e promovem a síntese de IgE de proteínas dietéticas, levando à origem da alergia alimentar (Schöll et al., 2008; Untersmayr et al., 2003).

- Efeito sobre outros medicamentos:

O aumento do pH e a ausência de ácido gástrico têm demonstrado a diminuição da absorção de vários fármacos em uso comum, incluindo cetoconazol, indinavir, midazolam, didanosina e metadona. Após a absorção, alguns IBP inibem vários componentes do citocromo P450 no fígado e no intestino, nomeadamente o CYP 2C19 E CYP 3A4 (Wedemeyer e Blume, 2014). Apesar dos efeitos observáveis em muitos outros medicamentos de uso comum, estes não apresentam problemas clinicamente significativos. Os IBP também demonstram efeitos nos níveis séricos de TSH (aumenta) em indivíduos com hipotireoidismo que recebem a terapêutica de reposição com levotiroxina, sendo necessário em alguns casos o reajuste da dose de levotiroxina (Sachmechi et al., 2007). Estudos realizados com doentes com hipotireoidismo, onde se avaliaram os níveis de TSH, mostraram que os IBP, como omeprazol e o lansoprazol, influenciam a absorção de levotiroxina, resultado já esperado uma vez que a secreção de ácido gástrico normal desempenha um papel importante na absorção de tiroxina (Colucci, Yue, Ducharme, e Benvenga, 2013).

Mais recentemente surgiram estudos onde a interação medicamentosa entre o IBP e o clopidogrel é analisada. A terapia antiplaquetária dupla com aspirina e clopidogrel reduz eventuais eventos cardiovasculares na sequência de um síndrome ou implante de *stent* coronário agudo, mas o aumento do risco associado de hemorragias gastrintestinal muitas vezes leva à coadministração de um IBP (D'Ugo, Rossi, e Caterina, 2014). O clopidogrel é um pró-fármaco utilizado para inibir a agregação plaquetária em pacientes com um risco cardiovascular aumentado. Após a absorção, este sofre metabolização e consequente ativação por CYP 2C19 (Ma, Lam, Tan, Kiernan, e Yan, 2010). Alguns IBP são metabolizados em graus diferentes pelo CYP 2C19 diminuindo assim a ativação do clopidogrel, mas não é uma característica de todos os fármacos do grupo de

IBP, sendo principalmente do omeprazol e do esomeprazol. Brentano et al. (2013) mostraram que a interação do rabeprazol mostrou-se menos pronunciada com o clopidogrel do que com o omeprazol em pacientes com patologia cardíaca.

O foco da controvérsia passa pela verificação, positiva ou negativa, do efeito sobre a ativação plaquetária, que se traduz num aumento significativo do risco de enfarte agudo do miocárdio, oclusão do *stent* arterial ou outros riscos trombóticos relacionados, incluindo a morte (D'Ugo et al., 2014). Existem diversos estudos sobre o efeito do uso concomitante de um IBP e clopidogrel, mas todos se revelam inconclusivos, originando conflitos e factos contraditórios. O CYP 2C19 tem vários polimorfismos genéticos, sendo uma das principais falhas a não contabilização dessa variável nos estudos. O polimorfismo genético desta CYP afeta o metabolismo do clopidogrel, contribuindo para a resistência ao clopidogrel em cerca de 30% dos doentes com esta terapêutica. Esta variável dá origem a dois principais grupos, metabolizador forte e metabolizador fraco, variando a resposta consoante o IBP utilizado. As diferentes raças e área geográfica também afetam a frequência de ocorrência de polimorfismos (Chong e Ensom, 2003; Ma et al., 2010).

A Co-terapia é amplamente utilizada para minimizar o risco de hemorragia gastrointestinal grave, particularmente em doentes com elevado risco, sendo o risco apropriadamente equilibrado (D'Ugo et al., 2014). Embora a FDA declarasse alguma preocupação nesta temática, estes permanecem controversos, e muitos sentem que o risco de co-terapia com omeprazol em dose baixa (20 mg por dia) pode ser aceitável, especialmente em doentes com alto risco de hemorragia gastrointestinal, e particularmente, se as doses diárias forem afastadas por um intervalo de 12 horas. A FDA afirma que o uso concomitante de esomeprazol ou omeprazol (40 mg) reduz as concentrações plasmáticas do metabolito ativo do clopidogrel e reduz a inibição plaquetária (FDA, 2012). A agência ainda reconhece que o grupo de fármacos de antiácidos ou o dos anti-hismínicos H₂ pode ser usado em substituição dos IBP até que o problema seja resolvido (FDA, 2009). Um estudo realizado teve como objetivo avaliar o impacto do parecer da FDA em relação à interação clopidogrel-omeprazol avaliando o padrão de prescrições de omeprazol em doentes a tomar clopidogrel. Verificou-se um decréscimo significativo da prescrição de omeprazol e um aumento acentuado na prescrição de ranitidina (ARH2), não se verificando alteração em doentes que não lhes foi prescrito anteriormente um protetor gastrintestinal (Kashour, Al-Tannir, e Bahamid, 2014).

A este respeito, a FDA sugere que os fármacos anti-plaquetários, por não necessitarem de ativação pelo CYP 2C19 ou de outro tipo, devem ser alternativas a considerar (FDA, 2012).

Antagonista dos recetores histamínicos H₂

A histamina (β -4 (5)-imidazol-etilamina) é das aminas biogénicas mais difundidas no organismo humano e tem ação na modelação dos processos fisiológicos, atuando tanto a nível central como periférico, através de quatro diferentes recetores conhecidos até à data. Os recetores da histamina diferenciando-se em recetor H₁, H₂, H₃ e H₄, consoante o tipo de tecido e a ação exercida, e estão localizados em diferentes tecidos (Deml, Beermann, Neumann, Strasser, e Seifert, 2009). Os recetores histaminérgicos pertencem à família de recetores designados por GPCR, e são recetores acoplados à proteína G (Deml et al., 2009; Werner, Neumann, e Seifert, 2014). Os recetores H₂ são os recetores de elevado relevo neste trabalho, uma vez que estão presentes maioritariamente em células do estômago.

Por descaboxilação do aminoácido histidina, numa reação catalisada pela enzima histidina-descarboxilase, enzima que pode ser bloqueada pelo inibidor suicida α -fluorometil-histidina, obtém-se a histamina cuja a estrutura química está apresentada na figura 9. A histamina apresenta um núcleo de imidazol unido a uma cadeia lateral de dois carbonos ligados a uma amina terminal, sendo que o azoto do anel imidazol (NH) tem carácter ácido (Deml et al., 2009; Haas et al., 2008).

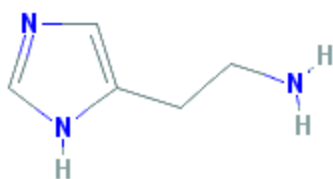


Figura 9 - Estrutura química da histamina (PubChem, s.d.).

Os recetores H₂ encontram-se acoplados à proteína G α , assim como os outros recetores histaminérgicos (Haas et al., 2008; Werner et al., 2014). Estes recetores, como já foi referido anteriormente, são expressos maioritariamente nas células parietais gástricas, contudo também são encontrados no SNC em certos neurónios pré-sinápticos, células imunológicas e no músculo cardíaco. A ligação da histamina aos recetores H₂

resulta na ativação da proteína G, saída da sua subunidade α e consequente ativação da adenilciclase (AC), enzima efetora que catalisa a conversão de trifosfato de adenosina (ATP) em monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). O aumento do nível intracelular de cAMP (segundo mensageiro na transdução do sinal) tem como consequência a ativação da proteína cinase A (PKA), que por sua vez promove a fosforilação e ativação de várias proteínas como a proteína de ligação ao elemento de resposta ao Camp-CREB (Haas et al., 2008).

A principal função destes recetores é a regulação da secreção ácida gástrica, atuando a histamina de modo sinérgico com a gastrina e a acetilcolina, duas substâncias também essenciais na regulação da secreção ácida e descritas anteriormente (Haas et al., 2008; Werner et al., 2014).

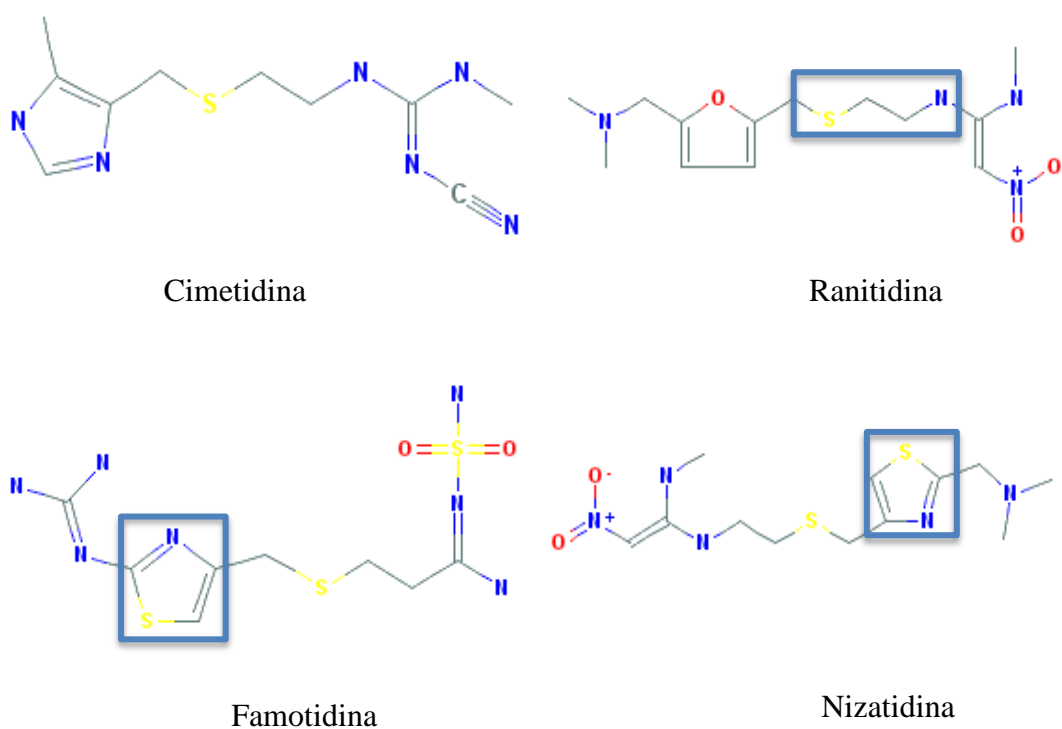


Figura 10 - Antagonistas dos recetores H_2 (PubChem, s.d.).

Em a) encontra-se realçada a cadeia tioetanoliamina e em b) o anel que confere aos anti-histamínicos H_2 semelhanças com a histidina.

Os fármacos antagonistas dos recetores H_2 (ARH2) inibem, de forma reversível e competitiva, a ligação da histamina e promovem a inibição da secreção de ácido gástrico (Huang e Hunt, 2001). Estes fármacos têm a capacidade de diminuir a ação da acetilcolina e gastrina, ainda que seja de forma indirecta, reforçando a função principal.

Em Portugal existem comercializados três fármacos deste grupo, cimetidina, ranitidina e famotidina, existindo ainda a nizatidina, mas não comercializada em Portugal. Na figura 10 são apresentadas as estruturas químicas dos anti-histamínicos H_2 realçando dois pontos importantes na atividade das mesmas. Como visível na figura 10a os fármacos apresentam em comum uma tiotanolamina que é N-substituída com uma cadeia lateral volumosa e que termina com um anel de cinco membros. Na figura 9b encontram-se realçados os componentes que estes compostos compartilham com a histamina. Estas características estruturais são responsáveis pela ligação seletiva destes antagonistas aos recetores H_2 (Marson, 2011),

Os ARH2 não reduzem a secreção da pepsina, embora a sua produção total fique reduzida como efeito exercido sobre o volume das secreções gástricas. Além de apresentarem efeito anti-secretor, apresentam ação citoprotetora, auxiliando na manutenção da integridade da mucosa gástrica. Mesmo após tratamento prolongado com ARH2, a suspensão da terapia não promove *rebound* da hipersecreção ácida. Por não apresentar propriedades colinérgicas ou anticolinérgicas, estes fármacos não interferem com a motilidade gastrointestinal (Patti, 2014).

De um modo geral, os ARH2 são bem tolerados, contudo, podem ocorrer efeitos adversos ocasionais mínimos como diarreia, cefaleias, dores musculares, obstipação e fadiga. Quando administrados via intravenosa podem ainda causar efeitos no SNC nomeadamente alucinações e confusão, sendo estes efeitos pouco significativos, uma vez que a dose terapêutica usada é suficientemente baixa (Tawadrous et al., 2014).

Os idosos são um grupo que necessita de atenção especial. Os idosos sofrem mudanças relacionadas com a idade na farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos, essas mudanças podem aumentar o risco de toxicidade dos fármacos com uma dose padrão. Como tal, a dose padrão para um idoso pode não ser a indicada e originar efeitos adversos, tais como alterações mentais, confusão e alucinação, ou arritmias. Tawadrous et al. (2014) estudaram as alterações mentais em idosos, com e sem doença renal crónica, provocadas pela utilização de uma dose padrão de ARH2. Este estudo permitiu concluir que, em comparação com a dose mais baixa, a iniciação da dose padrão de ARH2 em idosos está associada a um pequeno aumento no risco absoluto de alterações do estado mental, mesmo na ausência de doença renal crónica.

Os ARH2 são metabolizados em diferentes graus pelo citocromo P450, sendo a cimetidina metabolizada em maior grau. Deste modo, a metabolização de vários fármacos fica comprometida, como por exemplo a lindocaína, fenitoína, teofilina,

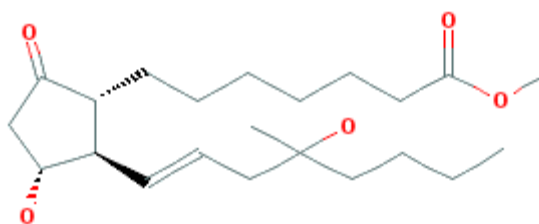
varfarina, diazepam e propranolol, quando administrados simultaneamente. A acumulação dos diferentes fármacos no organismo pode se tornar tóxico, não sendo aconselhado o uso simultâneo. Por provocarem um aumento do pH estomacal, os ARH2 afetam a biodisponibilidade dos fármacos cuja absorção requer valores de pH baixos, como por exemplo o caso do cetoconazol (Patti, 2014).

A cimetidina tem como ação adjuvante bloquear os recetores androgénicos, tendo a possibilidade de exercer efeitos androgénicos como ginecomastia (aumento das mamas) nos homens e galactorreia (secreção de leite) nas mulheres. Bradicardia e hipotensão são também mencionadas como efeitos adversos do aparelho cardiovascular da cimetidina, mas é pouco significativo (Patti, 2014).

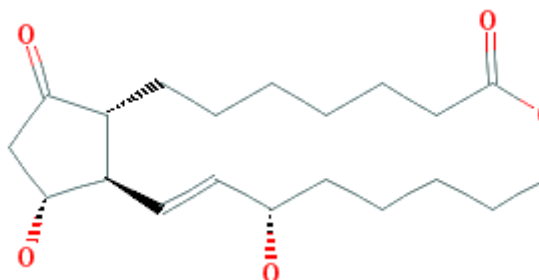
Prostaglandinas

O Misoprostol (Miso) é um análogo sintético das prostaglandinas E_1 . Foi desenvolvido para a prevenção e tratamento de úlceras pépticas, porque este tem propriedades inibidoras na secreção ácida e protetoras da mucosa gástrica. Tornou-se, mais tarde, num importante fármaco para a prática ginecológica e obstétrica, uma vez que este tem uma ação importante no útero (Tang, Gemzell-Danielsson, e Ho, 2007).

A figura 11 ilustra a estrutura química do misoprostol e das prostaglandinas E_1 . As prostaglandinas de origem endógena apresentam algumas desvantagens que dificultam a sua aplicação na prática clínica. Alguns exemplos são o rápido metabolismo, originando uma atividade oral e duração de ação reduzidas, o elevado número de efeitos adversos e a sua instabilidade química conduzindo à redução do tempo de atividade. O Miso difere estruturalmente das PgE_1 com a presença de um éster metílico na posição C_1 , um grupo metilo em C_{16} e um grupo hidroxilo em C_{16} (em vez de na posição C_{15}). O éster metílico em C_1 aumenta a potência antissecretória e duração de ação do Miso, enquanto o movimento do grupo hidroxilo para C_{16} e a adição de um grupo metilo em C_{16} melhora o perfil de segurança do fármaco (Tang et al., 2007).



Misoprostol



Prostaglandina E₁

Figura 11 - Estrutura química do misoprostol e da postaglandina E₁ (PubChem, s.d.).

Os mecanismos do Miso na proteção da mucosa gástrica e duodenal envolvem a estimulação da secreção de bicarbonato pela mucosa gástrica, o aumento do fluxo sanguíneo com o intuito de manter a integridade da mucosa, a remoção eficaz de substâncias tóxicas, e a inibição da secreção de ácido basal por ação direta nas células parietais (Khan et al., 2013).

O Miso demonstrou produzir um nível significativamente elevado de superóxido dismutase e catalase. As concentrações crescentes destas enzimas sugerem a possibilidade da atividade antioxidante e consequente gastroproteção deste fármaco (Medlock et al., 2013).

Vários estudos evidenciam a eficácia da associação de um fármaco gastroprotetor com AINEs para a prevenção de eventuais efeitos gastrointestinais. (Medlock et al., 2013) No entanto, apenas indivíduos que apresentem fatores de risco gastrointestinal associados devem fazer essa associação (Sostres et al., 2010). Khan et al. (2013) realizaram um estudo comparativo do efeito da proteção oferecida à mucosa pela administração de Miso, cimetidina ou sucralfato a ratos apresentando úlceras gástricas induzidas por aspirina, indometacina, stress e álcool. O Miso demonstrou significativamente melhores resultados na proteção, reduzindo o número médio de lesões gástricas em 58% e 70% em comparação com o grupo controle, 100 e 200

$\mu\text{g/Kg}$, respetivamente. O estudo ainda refere que o mecanismo de ação do Miso não exige a redução da secreção de ácido clorídrico para exercer a sua proteção gástrica. Num outro estudo, a co-terapia com Miso também reduz a incidência de lesões induzidas no intestino delgado, demonstrado em duas semanas de administração de diclofenac e Miso em indivíduos saudáveis (Higuchi et al., 2009). Uma experiência realizada durante 6 meses, randomizada, duplamente cega e controlada por placebo, envolveu indivíduos com artrite reumatoide que receberam AINEs, demonstrou o efeito positivo do Miso em eventos gastrointestinais clinicamente evidentes. Considerando a dose 200 $\mu\text{g/Kg}$ a mais eficaz tendo em consideração a segurança clínica, reduzindo lesões graves e muito graves. (Sostres et al., 2010) Outro estudo, comparou o efeito do Miso e do omeprazol no tratamento de úlceras gástricas induzidas por indometacina em ratinhos. O Miso inverte completamente as lesões, protegendo eficazmente a mucosa, enquanto o omeprazol não conseguiu reverter totalmente esse efeito, necessitando de doses elevadas para proporcionar uma proteção significativa (Izzettin, Sancar, Okuyan, Apikoglu-Rabus, e Cevikbas, 2012). O elevado efeito protetor do Miso sobre a mucosa gástrica está relacionado com o restabelecimento das prostaglandina (análogo sintético) e suas respetivas funções, cuja a sua produção se encontra inibida pelos AINEs (Lee et al., 2011).

No entanto, a utilização de Miso é limitada uma vez que apresenta uma baixa tolerabilidade e elevado custo. O Miso apresenta elevadíssima frequência de efeitos adversos gastrointestinais sintomáticos, tal como diarreia, dor abdominal e cefaleias (Sostres et al., 2010). Embora, esses efeitos adversos possam ser reduzidos por uma administração mais reduzida da dose, os efeitos gastroprotetores também seriam reduzidos uma vez que estes são dose-dependente. Embora tenha sido demonstrado num estudo referido anteriormente (Izzettin et al., 2012) que o Miso apresenta efeito protetor com a dose de 10 $\mu\text{g/Kg}$ administrado isoladamente, este regime terapêutico não é utilizados na prática clínica.

Os indivíduos com predisposição de diarreia, como doença inflamatória do intestino, devem usar com precaução este fármaco, uma vez que pode agravar a sua situação (S., A., e O., 1992). É aconselhável a toma do Miso com alimentos de modo a minimizar os efeitos gastrointestinais, principalmente a diarreia. Os antiácidos contendo magnésio devem ser evitados durante o tratamento com Miso, pois podem agravar a diarreia induzida pelo fármaco (Thompson, 2012).

O Miso está contraindicado em mulheres grávidas ou mulheres que planeiam engravidar, uma vez que este fármaco aumenta o tônus e contrações uterinas na gravidez, que podem provocar expulsão parcial ou completa do produto de concepção. A exposição a este fármaco está associada a um risco significativamente aumentado de malformações congénitas (Benchamanon e Phupong, 2014; Tang et al., 2007).

Misoprostol tem outra indicação clínica que ainda não foi referida, uma vez que foge à abordagem do trabalho. Faz parte dos fármacos utilizados na interrupção voluntária da gravidez. A alínea e) do n.º 1 do artigo 142.º do Código Penal permite a interrupção da gravidez até às 10 semanas a todas as mulheres grávidas que o solicitem, desde que realizado em estabelecimento de saúde oficial ou oficialmente reconhecido (*Interrupção voluntária da gravidez*, 2007). Dando o poder de escolha do método de interrupção à mulher, aborto cirúrgico ou aborto medicamentoso (administração de fármacos). Os fármacos utilizados são o Miso e o Mifepristone. O Miso como já referido anteriormente aumenta as contrações do útero provocando a expulsão do conteúdo uterino (*Interrupção da gravidez por opção da mulher - Guia Informativo*, 2007).

Sucralfato

O sucralfato (SUC) ($C_{12}H_mAl_{16}O_nS_8$) é uma molécula complexa que apresenta na sua constituição um hidrato de carbono (sacarose) e uma porção inorgânica (sal de sulfato de alumínio) vulgarmente utilizada tanto em seres humanos como em animais (figura 12). É um fármaco eficaz na proteção da mucosa gastrointestinal contra lesões (Dallwig, 2010). Além disso, o sucralfato é eficaz no tratamento de úlceras pépticas, gástricas e duodenais, tratamento de esofagite de refluxo e prevenção de úlceras de stress ou da recorrência de úlceras (Wyngaarden et al., 1993).

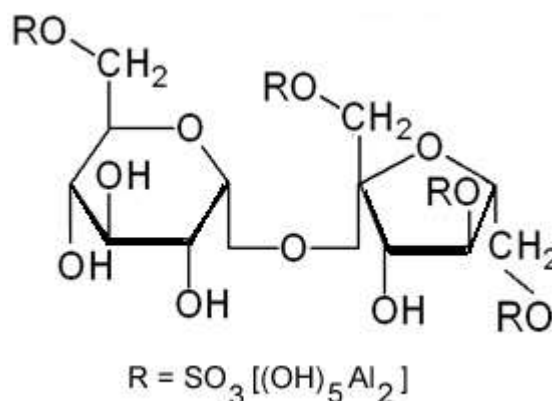


Figura 12 - Estrutura química do Sucralfato (PubChem, s.d.).

A eficácia do SUC é maior em meio ácido, formando um complexo espesso com o exsudado proteico do tecido lesado, na mucosa gástrica. Os complexos formados são insolúveis formando uma barreira física na úlcera e consequentemente protege de outros possíveis danos pela pepsina, sais biliares e ácidos, adsorvendo-os (Alsasua et al., 2012). Embora o mecanismo de ação do SUC não esteja detalhadamente descrito nem entendido, existem evidências que o SUC tem propriedades citoprotetoras na mucosa gástrica, promovendo a secreção de bicarbonato, prostaglandinas e muco (Chen et al., 1989; Dallwig, 2010). Quando o SUC é administrado a animais e também em humano, há estimulação da síntese endógena e liberação de Pg E_2 (Konturek, Kwiecień, Obtulowicz, Kopp, e Oleksy, 1986). A absorção sistêmica pelo intestino é mínima, cerca de 3-5%, sendo excretado pela urina inalterado. O restante fármaco reage com o HCl produzindo sulfato de sacarose e é eliminado pelas fezes.

Em geral o SUC é considerado um fármaco seguro, com poucos efeitos adversos relatados, sendo a obstipação o mais notificado (cerca de 40%).

O SUC contém alumínio na sua constituição, que quando usado indevidamente tem um grande potencial de toxicidade no organismo. Em IR crônicos, observou-se um aumento significativo do nível sérico de alumínio comparando com indivíduos saudáveis, sendo necessário especial atenção na terapêutica de SUC neste estado fisiopatológico. O alumínio, como foi referido no subcapítulo antiácido, tem a possibilidade de formar complexos insolúveis no intestino com fosfatos provocando obstipação (Alsasua et al., 2012).

A pesquisa de eventual desenvolvimento de alergias associadas com o uso de antiácido e sucralfato, têm sido consideradas (Schöll et al., 2005). Estudos realizados em ratos encontraram uma diferença significativa na densidade de eosinófilos no

interior da lâmina própria em animais tratados com SUC (Schöll et al., 2008). Estes resultados indicam que o tratamento com SUC tem potencial para originar alterações de sensibilidade (Schöll et al., 2008). Além disso, outro estudo realizado também em ratos, chega à conclusão que o tratamento com sucralfato ou terapia com alumínio está associado a alterações ligadas à mudança nas células Th₂, iniciando-se assim uma reação alérgica. Concluiu-se com este estudo que o componente de alumínio no SUC pode ser a causa subjacente para reações de hipersensibilidade e pode dar origem a um aumento do risco de desenvolvimento de uma alergia alimentar durante o tratamento (Brunner et al., 2009).

Como já referido anteriormente, o sucralfato necessita de um pH baixo para ser eficaz. Devido a esta propriedade, o fármaco não deve ser administrado simultaneamente com antiácidos, uma vez que os antiácidos aumentam o pH estomacal diminuindo a capacidade de proteção da mucosa com SUC. Fármacos como as tetraciclina, digoxina e fluoroquinolonas deve-se ter especial atenção uma vez que reduz a biodisponibilidade e conseqüentemente diminuição da eficácia terapêutica quando administrado simultaneamente com SUC. Sendo necessário um intervalo de 2 h entre tomas, sendo o SUC tomado 2h depois da toma dos fármacos que sofrem alteração da biodisponibilidade com este fármaco (Dallwig, 2010).

2.3 O papel do farmacêutico nas perturbações gástricas

O papel que o farmacêutico representa na sociedade encontra-se cada vez mais destacado, sendo um dos profissionais de saúde mais requisitados por parte dos utentes, sendo normalmente a sua primeira opção quando algo afeta o seu estado de saúde, maioritariamente pela confiança que este deposita no farmacêutico e que o mesmo transmite ao doente.

É importantíssimo que a indicação, aconselhamento e a prestação de cuidados de saúde por parte do farmacêutico seja realizado de forma eficaz, correta e satisfatoriamente. Por outro lado, a formação e o estudo permanente que o farmacêutico efetua, implícita na sua ética profissional, trata-se sempre de uma mais-valia para o caráter pessoal e profissional do farmacêutico, sendo também uma mais-valia para o utente, na consideração que o mesmo irá beneficiar de uma melhor comunicação, informação e indicação mais correta, por parte deste profissional de saúde (*Estatuto do Farmacêutico*, 2001).

Um dos aconselhamentos mais requisitados por parte dos utentes ao farmacêutico incide nas perturbações do foro digestivo (má digestão, azia, indisposição, entre outros), sendo uma das áreas que o farmacêutico tem várias opções terapêuticas disponíveis, sobretudo medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), que podem auxiliar no tratamento ou apenas no alívio sintomático de determinada patologia (Cedime, 2010).

A existência e a fácil acessibilidade de medicamentos de venda livre para o tratamento de sintomas relacionados com a hipersecreção ácida gástrica, o marketing das indústrias farmacêuticas e a dificuldade de atendimento médico são fatores muito propícios à automedicação por parte do doente. Segundo o INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde), “A automedicação é a utilização de MNSRM de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde” (“Automedicação,” 2010).

O conhecimento e informação que o farmacêutico dispõe sobre o medicamento, permite-lhe aconselhar o fármaco mais adequado a cada caso, pois tem consciência dos efeitos adversos que podem ocorrer, contraindicações e interações medicamentosas. O farmacêutico detém de informação para recomendar medidas não farmacológicas, que por vezes são suficientes para evitar as manifestações clínicas indicadas pelo doente, e

ainda deve ter a capacidade de encaminhar para o médico caso o auxílio não esteja ao seu alcance ou por persistência dos sintomas (*Estatuto do Farmacêutico*, 2001).

O farmacêutico deve efetuar todas as perguntas necessárias para o seu próprio esclarecimento, relativamente aos sintomas que o doente descreve, de forma a distinguir um doente que deve ser encaminhado para o médico de um que não necessita desse acompanhamento. Essa distinção, requer um inquérito ao doente que inclua, tipo de sintomas, início e duração dos mesmos, relação com alguma ação específica (por exemplo, depois de comer ou à noite), se já tomou algum medicamento para aqueles sintomas e qual o impacto na qualidade de vida (Flook, Jones, e Vakil, 2008; Soares, 2002).

No caso dos sintomas apresentados houver a possibilidade do seu alívio ou tratamento com MNSRM, cabe ao farmacêutico ter a competência e conhecimento das variadíssimas opções de fármacos e selecionar o que considera mais indicado para o doente, em função das queixas apresentadas, idade, patologia e terapêutica concomitante (“Automedicação,” 2010).

O farmacêutico como profissional de saúde tem o dever de defender o uso racional de medicamentos e como tal deve colaborar com o médico no sentido de avaliar se o doente necessita efetivamente da terapêutica, principalmente da terapêutica de manutenção, de modo a impedir, por exemplo, o uso liberal dos IBP sem prescrição, e ainda alertar o consumidor para o uso correto dos medicamentos, contribuindo para a automedicação responsável, eficaz e em segurança (“Automedicação,” 2010, *Estatuto do Farmacêutico*, 2001).

São todos estes passos e procedimentos que diferenciam o espaço da farmácia de qualquer outro ponto de venda de MNSRM, pois o utente dispõe de um serviço de aconselhamento gratuito, realizado por um profissional de saúde competente, e que lhe indicará qual a opção a tomar perante sintomas que apresenta (Tytgat et al., 2008).

No dia-a-dia profissional do farmacêutico surgem casos de perturbações gástricas e cabe-lhe aconselhar medidas terapêuticas que podem passar apenas por alteração da alimentação e estilo de vida ou por indicação de um MNSRM. Por norma, estas perturbações gástricas, passíveis de resolução ao balcão da farmácia, quando o farmacêutico decide que haja necessidade de administração de um fármaco, estes fármacos pertencem aos grupos farmacológicos descritos no capítulo anterior. Os principais grupos terapêuticos que o farmacêutico tem à sua disponibilidade são os

antiácidos, IBP e ARH2, porque o misoprostol e o sucralfato não apresentam uma dosagem ou forma farmacêutica que não necessite de prescrição médica. Apesar de não pertencerem ao grupo de fármacos que o farmacêutico tem ao seu dispor para indicação, estes são também uma ferramenta importante para perturbações gástricas por indicação médica ou automedicação.

A dispepsia e a pirose são as duas perturbações gástricas mais frequentes no balcão farmacêutico, tendo sido descritos já no trabalho (Cedime, 2010).

A tabela seguinte apresenta as causas principais do surgimento destes distúrbios e as medidas não farmacológicas essenciais no aconselhamento do farmacêutico, informação importante para que o farmacêutico tome decisões conscientemente (Cedime, 2010).

Tabela 5 - Principais causas do surgimento de dispepsia e pirose e respetivas medidas não farmacológicas (Cedime, 2010).

		Dispepsia	Pirose
Causas	Alimentação	- Refeições muito rápidas, abundantes e com elevado teor em gordura	- Refeições abundantes e com elevado teor em gordura; - Chocolate, café, chá, cebola, alho, hortelã-pimenta.
	Estilo de vida	- Tabagismo, ingestão de álcool e stress.	- Tabagismo e álcool; - Posição horizontal ou dobrada após as refeições.
	Patologia	-Úlcera péptica	- Hérnia do hiato
	Medicamentos		ADT, diazepam, bloqueadores alfa e beta, anti-colinérgicos, contraceptivos orais, entre outros.
Medidas não farmacológicas		<ul style="list-style-type: none"> - Equilibrar o peso corporal ideal; - Comer devagar, preferindo refeições ligeiras, pobres em gordura e distribuídas ao longo do dia; - Evitar alimentos 2h antes de deitar; - Evitar hábitos tabágicos, ingestão de café e alimentos 	

O farmacêutico, após a análise adequada da situação, se optar por uma abordagem farmacológica, descartando sempre a necessidade de encaminhar ao médico caso o utente apresente sintomas de alerta, como hemorragia gastrointestinal, dor repentina e persistente ou ematemesa, ou ainda sintomas que afetem a efetivamente a qualidade de

vida, deve selecionar o fármaco mais indicado para a situação (Cedime, 2010). As normas de orientação terapêutica (NOT) da Ordem dos Farmacêuticos apresentam em fluxograma, de modo muito simplificado, a escolha do fármaco ou associações mais adequadas para a situação de dispepsia ou pirose que o doente se encontra (figura 6). Esta norma refere-se tanto ao procedimento da escolha do fármaco pelo farmacêutico, como opções de escolha pelo médico nestas mesmas situações (*Normas de Orientação Terapêutica*, 2011). Se os episódios forem esporádicos ou até três vezes por semana o farmacêutico tem a possibilidade de indicar um fármaco, mas se após 14 dias não houver melhorias significativas será necessário neste caso encaminhar para o médico o doente. Por sua vez, se os sintomas forem sentidos mais do que 3 vezes por semana, estes indivíduos também devem ser direcionados para o médico especialista (Cedime, 2010).

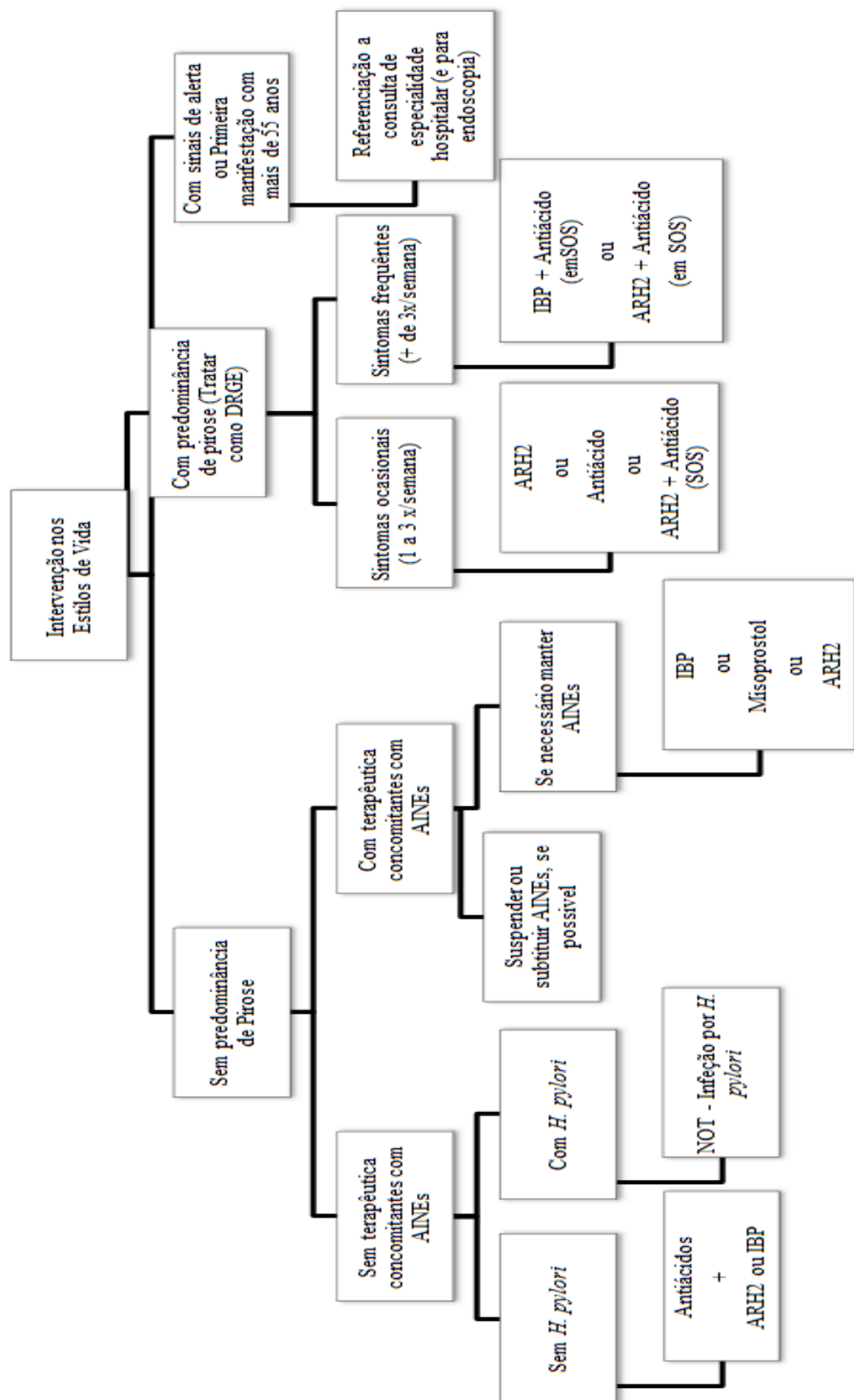


Figura 13 - Normas de orientação terapêutica em casos de dispepsia e pirose

(Normas de Orientação Terapêutica, 2011).

3. CONCLUSÃO

A secreção de ácido clorídrico ocorre nas células parietais do estômago através de enzimas $H^+/K^+ATPase$, comumente designada de bomba de prótons. Os principais estimulantes da secreção ácida são a acetilcolina, a gastrina e a histamina, enquanto a somatostatina tem o efeito oposto. A manutenção da integridade da mucosa gástrica deve-se ao muco, bicarbonato, prostaglandinas, fluxo sanguíneo e renovação celular.

A terapêutica farmacológica de problemas relacionados com hipersecreção ácida e lesões gástricas pode envolver vários grupos de fármacos.

Os antiácidos atuam neutralizando o HCl no estômago, e apresentam, consoante o tipo de antiácido, principalmente efeitos adversos relacionados com desequilíbrios ácido-base ou acumulação de um metal no organismo. Sendo o hidróxido de magnésio e o carbonato de cálcio, os antiácidos com melhor perfil de segurança.

Os IBP são fármacos com elevada segurança, mas a sua utilização aumentou exponencialmente, originando um aumento da incidência de efeitos adversos de elevada importância clínica, classificados outrora como de menor frequência.

O risco de associação de fraturas ósseas com o uso prolongado de IBP aumenta com o tempo de exposição, sendo esse risco mais significativo em indivíduos nos quais outros fatores de risco também estão associados (osteoporose, esteroides, entre outros). O risco de infecção por *Clostridium difficile* e outras infecções entéricas tem-se registado um aparente aumento. A inibição da secreção ácida pode afetar negativamente a absorção de vários nutrientes, mas o impacto ainda não se encontra bem definido. As consequências do estado de hipergastrinémia são as mais importantes, incluindo efeitos *rebound* da hipersecreção gástrica e possibilidade de desenvolvimento de vários tipos de cancro. As interações medicamentosas estão bem identificadas, sendo a interação com o clopidogrel a mais discutida.

As reações adversas ao medicamento são muitas vezes relevantes apenas para um pequeno número de casos, mas exige-se uma educação generalizada dos profissionais de saúde de modo a identificá-las. Os efeitos adversos dos IBP descritos no trabalho, exigem uma nova abordagem agora associada à sua extensa utilização.

Os antagonistas dos recetores H_2 inibem, de forma reversível e competitiva, a ligação da histamina, inibindo a secreção de ácido gástrico. De um modo geral, estes fármacos são bem tolerados, contudo, podem ocorrer efeitos adversos ocasionais mínimos.

O Misoprostol é um análogo sintético das prostaglandinas E_1 , exercendo funções iguais a estas. Vários estudos evidenciam elevadíssima eficácia na associação deste fármaco com AINEs para a prevenção de eventuais efeitos gastrointestinais.

O sucralfato tem propriedades citoprotetoras em lesões gastrointestinais, formando um complexo espesso em meio ácido com o exsudado proteico do tecido lesado. Apresentando a obstipação como o mais frequente efeito adverso, sendo o desenvolvimento de alergias alimentares e hipersensibilidade ao alumínio cada vez também mais frequentes.

Como referido ao longo do trabalho, existem fármacos bastante eficazes para o tratamento das perturbações gástricas, mas existindo sempre alguma exceção da sua utilização. A utilização destes fármacos é generalizada e utilizada em tratamento crónico, necessitando estes de uma monitorização dos eventuais efeitos adversos apenas observáveis com o uso abusivo ou elevado tempo de utilização do fármaco.

Exige-se do farmacêutico uma abordagem alargada sobre as perturbações gástricas que, para além do alívio sintomático do doentes, será necessário uma avaliação de hábitos alimentares e estilo de vida, averiguando sobre abordagens anteriores ou em curos com vista ao alívio ou prevenção desses episódios (automedicação ou indicação médica).

A intervenção do farmacêutico passa ainda pela avaliação da medicação em curso, procurando identificar possíveis responsáveis pelos sintomas e pelo despiste de sintomas de alerta, considerados de encaminhamento médico imediato.

As várias abordagens do profissional de saúde visam a melhoria da qualidade de vida do doente, promovendo assim o uso correto e racional dos medicamentos.

Por fim, conclui-se que serão necessários mais estudos, devendo estes ser devidamente estruturados, para um melhor esclarecimento à cerca de pontos-chave acerca do tema.

4. BIBLIOGRAFIA

- Al-Abri, S. A., e Kearney, T. (2014). Baking soda misuse as a home remedy: case experience of the California Poison Control System. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 39(1), 73–77. doi:10.1111/jcpt.12113
- Alsasua, A., Blanco, E., Camarasa, J., e Faura, C. (2012). Fármacos Antiulcerosos. *Actualidad En Farmacologia Y Terapêutica*, 10(3), 180–193. Disponível em http://www.ifth.es/Pdf/AFTV10N3-13_comision_farmacologia.pdf
- Automedicação. (2010). *Infarmed*, pp. 1–2.
- Barrett, K., Brooks, H., Boitano, S., e Barman, S. (2010). *Ganong's Review of Medical Phy* (23.^a Edição., p. 446). Mc-Graw-Hill.
- Benchamanon, R., e Phupong, V. (2014). Effectiveness of a single dose of oral misoprostol 600 µg for treatment in early pregnancy failure. *Journal of Obstetrics e Gynaecology*, 34(8), 726–729. doi:10.3109/01443615.2014.930103
- Biswal, S. (2014). Proton pump inhibitors and risk for *Clostridium difficile* associated diarrhea. *Biomedical Journal*, 37(4), 178–183. doi:10.4103/2319-4170.128002
- Braunwald, E., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., e Jameson, J. L. (2001). *Harrison Medicina Interna* (15.^a Edição., pp. 1727–1761). Mc-Graw-Hill.
- Brentano, C. F., Szymezak, J., Steichen, O., Ducint, D., Molimard, M., Remones, V., e Gaussem, P. (2013). Effects of Rabeprazole on the Antiplatelet Effects and Pharmacokinetics of Clopidogrel in Healthy Volunteers. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 106(12), 661–671. doi:10.1016/j.acvd.2013.09.002
- Brunner, R., Wallmann, J., Szalai, K., Karagiannis, P., Altmeyen, H., Riemer, a B., ... Pali-Schöll, I. (2009). Aluminium per se and in the anti-acid drug sucralfate promotes sensitization via the oral route. *Allergy*, 64(6), 890–897. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01933.x
- Busch, L., e Borda, E. (2009). Mucinas salivales : estructura química , mecanismos de liberación y participación en la defensa no inmunológica de la cavidad bucal. *La Facultad de Odontología*, 24, 9–16.
- Caruso, J. B., Patel, R. M., Julka, K., e Parish, D. C. (2007). Health-behavior induced disease: return of the milk-alkali syndrome. *Journal of General Internal Medicine*, 22(7), 1053–1055. doi:10.1007/s11606-007-0226-0
- Cedime. (2010). Perturbação Gástricas na Farmácia. *Farmácias Portuguesas*, 1–8.

- Chen, B. W., Hiu, W. M., Lam, S. K., Cho, C. H., Ng, M. M., e Luk, C. T. (1989). Effect of sucralfate on gastric mucosal blood flow in rats. *Gut*, 30(11), 1544–1551. Disponivel em <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1434334&tool=pmcentrizer&rendertype=abstract>
- Chong, E., e Ensom, M. H. (2003). Pharmacogenetics of the Proton Pump Inhibitors: A Systematic Review. *Pharmacotherapy*, 23(4), 460–471. doi:10.1592/phco.23.4.460.32128
- Colucci, P., Yue, C. S., Ducharme, M., e Benvenga, S. (2013). A Review of the Pharmacokinetics of Levothyroxine for the Treatment of Hypothyroidism. *European Endocrinology*, 40–47.
- Costa-Rodrigues, J., Reis, S., Teixeira, S., Lopes, S., e Fernandes, M. H. (2013). Dose-dependent inhibitory effects of proton pump inhibitors on human osteoclastic and osteoblastic cell activity. *The FEBS Journal*, 280(20), 5052–5064. doi:10.1111/febs.12478
- Cui, G., e Waldum, H. L. (2007). Physiological and clinical significance of enterochromaffin-like cell activation in the regulation of gastric acid secretion. *World Gastroenterol*, 13(4), 493–496.
- D'Ugo, E., Rossi, S., e Caterina, R. de. (2014). Proton pump inhibitors and clopidogrel: an association to avoid? *Internal and Emergency Medicine*, 9(1), 11–22. doi:10.1007 / s11739-013-1000-4
- Dallwig, B. (2010). Sucralfate. *Journal of Exotic Pet Medicine*, 19(1), 101–104. doi:10.1053/j.jepm.2010.01.011
- Deml, K., Beermann, S., Neumann, D., Strasser, A., e Seifert, R. (2009). Interactions of Histamine H₁-Receptor Agonists and Antagonists with the Human Histamine H₄-Receptor. *The American Society for Pharmacology and Therapeutics*, 76(5), 1019–1030. doi:10.1124/mol.109.058651.such
- Diesner, S. C., Knittelfelder, R., Krishnamurthy, D., Pali-Schöll, I., Gajdzik, L., Jensen-Jarolim, E., e Untersmayr, E. (2008). Dose-dependent food allergy induction against ovalbumin under acid-suppression : A murine food allergy model. *Immunology Letters*, 121(1), 45–51. doi:10.1016/j.imlet.2008.08.006
- Estatuto do Farmacêutico, Diário da Republica (2001).
- FDA. (2009). Public Health Advisory: Updated Safety Information about a drug interaction between Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix) and Omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC). Acedido a Setembro 20, 2014, Disponivel em <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm190825.htm>

- FDA. (2012). Interaction between Esomeprazole/Omeprazole and Clopidogrel Label Change. Acedido em Outubro 15, 2014, Disponível em <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm327922.htm>
- Ferrua, M. J., e Singh, R. P. (2010). Modeling the fluid dynamics in a human stomach to gain insight of food digestion. *Journal of Food Science*, 75(7), 151–162. doi:10.1111/j.1750-3841.2010.01748.x
- Flook, N., Jones, R., e Vakil, N. (2008). Approach to gastroesophageal reflux disease in primary care. *Canadian Family Physician*, 54, 701–705.
- Forslund, T., Koistinen, A., Anttinen, J., Wagner, B., e Miettinen, M. (2008). *Forty Years Abuse of Baking Soda , Rhabdomyolysis , Glomerulonephritis , Hypertension Leading to Renal Failure : A Case Report* (Vol. 2691812, pp. 83–87).
- Gray, S. L., Lacroix, A. Z., Larson, J., Robbins, J., Cauley, J. A., Manson, J. E., e Chen, Z. (2010). Proton Pump Inhibitor Use, Hip Fracture, and Change in Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *American Medical Association*, 170(9), 765–771.
- Gu, M., Zhang, Y., Zhou, X., Ma, H., Yao, H., e Ji, F. (2014). Rabeprazole exhibits antiproliferative effects on human gastric cancer cell lines. *Oncology Letters*, 8(4), 1739–1744. doi:10.3892/ol.2014.2354
- Haas, H. L., Sergeeva, O. A., e Selbach, O. (2008). Histamine in the nervous system. *American Physiological Society*, 88(3), 1183–1241. doi:10.1152/physrev.00043.2007
- Hage, E., Hendel, L., Gustafsen, J., e Hendel, J. (2003). Histopathology of the gastric oxyntic mucosa in two different patient groups during long-term treatment with omeprazole. *European Journal of Gastroenterology e Hepatology*, 15(7), 781–789. Disponível em http://journals.lww.com/eurojgh/Fulltext/2003/07000/Histopathology_of_the_gastric_oxyntic_mucosa_in.10.aspx
- Higuchi, K., Umegaki, E., Watanabe, T., Yoda, Y., Morita, E., Murano, M., ... Arakawa, T. (2009). Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury. *Journal of Gastroenterology*, 44(9), 879–888. doi:10.1007/s00535-009-0102-2
- Huang, J. Q., e Hunt, R. H. (2001). Pharmacological and pharmacodynamic essentials of H₂-receptor antagonists and proton pump inhibitors for the practising physician. *Best Practice e Research. Clinical Gastroenterology*, 15(3), 355–370. doi:10.1053/bega.2001.0184
- Hutchinson, C., Geissler, C. A., Powell, J. J., e Bomford, A. (2007). Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut*, 56(9), 1291–1295. doi:10.1136/gut.2006.108613

Interrupção da gravidez por opção da mulher - Guia Informativo. (2007). *Direção-Geral da Saúde* (pp. 1–18).

Interrupção voluntária da gravidez, *Diário da República* 1–4 (2007).

Ito, T., e Jensen, R. T. (2011). Association of Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy with Bone Fractures and effects on Absorption of Calcium, Vitamin B12, Iron, and Magnesium. *Curr Gastroenterol*, 12(6), 448–457. doi:10.1007/s11894-010-0141-0.Association

Izzettin, F. V., Sancar, M., Okuyan, B., Apikoglu-Rabus, S., e Cevikbas, U. (2012). Comparison of the protective effects of various antiulcer agents alone or in combination on indomethacin-induced gastric ulcers in rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 64(4), 339–343. doi:10.1016/j.etp.2010.09.007

Jalving, M., Koornstra, J. J., Wesseling, J., Boezen, H. M., Jong, S. de, e Kleibeuker, J. H. (2006). Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Alimentary Pharmacology e Therapeutics*, 24(9), 1341–1348. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.03127.x

Kashour, T., Al-Tannir, M., e Bahamid, R. (2014). Changing prescription pattern of omeprazole among patients receiving clopidogrel. *International Heart Journal*, 55(2), 93–95. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24632962>

Kaye, J. A., e Jick, H. (2008). Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy*, 28(8), 951–959. doi:10.1592/phco.28.8.951

Khan, M. S. A., Jais, A. M. M., e Afreen, A. (2013). Prostaglandin analogous and antioxidant activity mediated gastroprotective action of *Tabernaemontana divaricata* (L.) R. Br. flower methanolic extract against chemically induced gastric ulcers in rats. *BioMed Research International*, 2013, 1–18. doi:10.1155/2013/185476

Konturek, S. J., Kwiecień, N., Obtulowicz, W., Kopp, B., e Oleksy, J. (1986). Double blind controlled study on the effect of sucralfate on gastric prostaglandin formation and microbleeding in normal and aspirin treated man. *Gut*, 27(12), 1450–1456. Disponível em <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1433967&tool=pmcentr&renderertype=abstract>

Kuipers, E. J. (2006). Proton pump inhibitors and gastric neoplasia. *Gut*, 55(9), 1217–1221. doi:10.1136/gut.2005.090514

Kuipers, E. J. (2010). Barrett's oesophagus, proton pump inhibitors and gastrin: the fog is clearing. *Gut*, 59(2), 148–149. doi:10.1136/gut.2009.191403

Kurbel, S., Kurbel, B., e Vcev, A. (2006). Intestinal gases and flatulence: possible causes of occurrence. *Medical Hypotheses*, 67, 235–239. doi:10.1016/j.mehy.2006.01.057

- Laheij, R. J. . F., Sturkenboom, M. C. J. M., Dieleman, J., e Jansen, J. B. M. J. (2004). Risk of Community-Acquired Pneumonia and Use of Gastric Acid – Suppressive Drugs. *JAMA*, 292(16), 1955–1960.
- Lamby, C., Gómez, O., e Jaramillo, L. (2013). La a -amilasa salival : relación con la caries dental y la salud en general. *Univ. Odontol*, 32(69), 93–101.
- Larsson, H., Carlsson, E., Ryberg, B., Fryklund, J., e Wallmark, B. (1988). Rat parietal cell function after prolonged inhibition of gastric acid secretion. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 254(1), 33–39. Disponível em <http://ajpgi.physiology.org/content/254/1/G33.abstract>
- Larsson, J. M. H., Thomsson, K. a, Rodríguez-Piñeiro, A. M., Karlsson, H., e Hansson, G. C. (2013). Studies of mucus in mouse stomach, small intestine, and colon. III. Gastrointestinal Muc5ac and Muc2 mucin O-glycan patterns reveal a regiospecific distribution. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, 305(5), 357–363. doi:10.1152/ajpgi.00048.2013
- Lee, K. N., Lee, O. Y., Choi, M.-G., Choi, S. R., Lee, D. H., Lee, Y. C., ... Seol, S.-Y. (2011). Prevention of NSAID-associated gastroduodenal injury in healthy volunteers-a randomized, double-blind, multicenter study comparing DA-9601 with misoprostol. *Journal of Korean Medical Science*, 26(8), 1074–1080. doi:10.3346/jkms.2011.26.8.1074
- Leonard, J., Marshall, J. K., e Moayyedi, P. (2007). Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *The American Journal of Gastroenterology*, 102(9), 2047–2056. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01275.x
- Litalien, C., Théorêt, Y., e Faure, C. (2005). Pharmacokinetics of Proton Pump Inhibitors in Children. *Clinical Pharmacokinetics*, 44(5), 441–466. doi:10.2165/00003088-200544050-00001
- Lodato, F., Azzaroli, F., Turco, L., Mazzella, N., Buonfiglioli, F., Zoli, M., e Mazzella, G. (2010). Adverse effects of proton pump inhibitors. *Best Practice e Research. Clinical Gastroenterology*, 24(2), 193–201. doi:10.1016/j.bpg.2009.11.004
- Ma, T. K. W., Lam, Y.-Y., Tan, V. P., Kiernan, T. J., e Yan, B. P. (2010). Impact of genetic and acquired alteration in cytochrome P450 system on pharmacologic and clinical response to clopidogrel. *Pharmacology e Therapeutics*, 125(2), 249–259. doi:10.1016/j.pharmthera.2009.10.008
- Marson, C. M. (2011). Targeting the Histamine H4 Receptor. *Chemical Reviews*, 111(11), 7121–7156. doi:10.1021/cr900166w
- Medlock, S., Eslami, S., Askari, M., Taherzadeh, Z., Opondo, D., de Rooij, S. E., e Abu-Hanna, A. (2013). Co-prescription of gastroprotective agents and their efficacy in elderly patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review of observational studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 11(10), 1259–1269. doi:10.1016/j.cgh.2013.05.034

- Mejia, A., e Kraft, W. K. (2009). Acid peptic diseases: pharmacological approach to treatment. *Clin Pharmacol*, 2(3), 295–314. doi:10.1586/ecp.09.8.Acid
- Menegassi, V. D. S., Czezko, L. E. A., Czezko, L. S., Ioshii, S. O., Pisani, J. C., e Junior, O. R. (2010). Prevalence of gastric proliferative changes in patients with chronic use of proton pump inhibitor agents. *ABCD*, 23(3), 145–149.
- Merriman, N. A., Putt, M. E., Metz, D. C., e Yang, Y.-X. (2010). Hip fracture risk in patients with a diagnosis of pernicious anemia. *Gastroenterology*, 138(4), 1330–1337. doi:10.1053/j.gastro.2009.12.007
- Mescher, A. L. (2013). *Junqueira's Basic Histology*. (M. Weitz e B. Kearns, Eds.) *Digestive Tract* (13ª Edição., pp. 289–326). Mc-Graw-Hill.
- Normas de Orientação Terapêutica*. (2011) (pp. 43–46). Ordem dos Farmacêuticos.
- Osefo, N., Ito, T., e Jensen, R. (2009). Gastric acid hypersecretory states: Recent insights and advances. *Current Gastroenterology Reports*, 11(6), 433–441. doi:10.1007/s11894-009-0067-6
- Pali-Schöll, I., Herzog, R., Wallmann, J., Szalai, K., Brunner, R., e Lukschal, A. (2010). Antacids and dietary supplements with an influence on the gastric pH increase the risk for food sensitization. *Allergy*, 40(7), 1091–1098. doi:10.1111/j.1365-2222.2010.03468.x.Antacids
- Patti, M. G. (2014). Gastroesophageal Reflux Disease Medication. Acedido a Setembro 20, 2014, disponível em <http://emedicine.medscape.com/article/176595-medication#2>
- PubChem. (s.d.). Pub Chem Substance. Acedido a Outubro 01, 2014, Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pcsubstance/>
- Reimer, C., Søndergaard, B., Hilsted, L., e Bytzer, P. (2009). Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology*, 137(1), 80–87. doi:10.1053/j.gastro.2009.03.058
- Roche, V. F. (2006). The Chemically Elegant Proton Pump Inhibitors. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 70(5), 1–8.
- Rotte, A., Bhandaru, M., Föller, M., Biswas, R., Mack, A. F., Friedrich, B., ... Lang, F. (2009). APC Sensitive Gastric Acid Secretion. *Cellular Physiology and Biochemistr*, 23, 133–142.
- Rousselle, A. V., e Heymann, D. (2002). Osteoclastic acidification pathways during bone resorption. *Bone*, 30(4), 533–540. doi:10.1016/S8756-3282(02)00672-5
- S., J. J., A., K. J., e O., W. G. (1992). Profuse diarrhea after misoprostol use in a patient with a history of Crohn's disease. *Ann Pharmacother*, 26(9), 1092–1093.

- Sachmechi, I., Reich, D. M., Aninyei, M., Wibowo, F., Gupta, G., e Kim, P. J. (2007). Effect of proton pump inhibitors on serum thyroid-stimulating hormone level in euthyroid patients treated with levothyroxine for hypothyroidism. *Endocrine Practice*, 13(4), 345–349.
- Santos, J. M. dos, Cavacas, A., Silva, J. S., Zagalo, C., Evangelista, J. G., Oliveira, P., e Tavares, V. (2011). *Anatomia Geral - Moreno* (6.^a Edição., pp. 301–331). Egas Moniz Publicações.
- Schöll, I., Untersmayr, E., Bakos, N., Roth-Walter, F., Gleiss, A., Boltz-Nitulescu, G., ... Jensen-Jarolim, E. (2005). Antiulcer drugs promote oral sensitization and hypersensitivity to hazelnut allergens in BALB/c mice and humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(1), 154–160. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15640475>
- Schöll, I., Yildirim, A. O., Ackerman, U., Knauer, T., Becker, C., Garn, H., ... Fehrenbach, H. (2008). Anti-acids lead to immunological and morphological changes in the intestine of BALB/c mice similar to human food allergy. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 60(4-5), 337–345.
- Schubert, M. L., e Peura, D. A. (2008). Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology*, 134(7), 1842–1860. doi:10.1053/j.gastro.2008.05.021
- Scofield, R. H., Nguyen, T. T., e Sharief, S. A. (2014). Milk-Alkali Syndrome. Acedido a Outubro 02, 2014, Disponível em <http://emedicine.medscape.com/article/123324-overview>
- Seeley, R. R., Stephens, T. D., e Tate, P. (2008). *Anatomia e Fisiologia*. (Lusociências, Ed.) *Anatomia e Fisiologia* (8.^a Edição., pp. 895–917).
- Sharma, V. R., Brannon, M. A., e Carloss, E. A. (2004). Effect of Omeprazole on Oral Iron Replacement in Patients with Iron Deficiency Anemia. *Southern Medical Journal*, 97(9), 887–889. doi:10.1097/01.SMJ.0000110405.63179.69
- Shin, J. M., Munson, K., Vagin, O., e Sachs, G. (2008). The gastric HK-ATPase: structure, function, and inhibition, 457(3), 609–622. doi:10.1007/s00424-008-0495-4.The
- Soares, M. A. (2002). *Medicamentos não prescritos - Aconselhamento Farmacêutico* (2.^a Edição., pp. 27–35;316–328). Associação Nacional das Farmácias.
- Sostres, C., Gargallo, C. J., Arroyo, M. T., e Lanas, A. (2010). Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Practice e Research. Clinical Gastroenterology*, 24(2), 121–132. doi:10.1016/j.bpg.2009.11.005
- Souza, I. K. F., da Silva, A. L., de Araújo, A., Santos, F. C. B., e Mendonça, B. P. C. K. (2013). Qualitative analysis of anatomopathological changes of gastric mucosa due to long term therapy with proton pump inhibitors: experimental studies x clinical

- studies. *ABCD*, 26(4), 328–334. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24510044>
- Stewart, D. B., e Hegarty, J. P. (2013). Correlation between virulence gene expression and proton pump inhibitors and ambient pH in *Clostridium difficile*: results of an in vitro study. *Journal of Medical Microbiology*, 62(10), 1517–1523. doi:10.1099/jmm.0.059709-0
- Sultan, N., Nazareno, J., e Gregor, J. (2008). Association between proton pump inhibitors and respiratory infections : A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Gastroenterol Journal*, 22(9), 761–766.
- Tanaka, S., Hamada, K., Yamada, N., Sugita, Y., Tonai, S., Hunyady, B., ... Nagy, A. (2002). Gastric acid secretion in L-histidine decarboxylase-deficient mice. *Gastroenterology*, 122(1), 145–155. doi:10.1053/gast.2002.30312
- Tang, O. S., Gemzell-Danielsson, K., e Ho, P. C. (2007). Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 99(2), 160–167. doi:10.1016/j.ijgo.2007.09.004
- Targownik, L. E., Lix, L. M., Leung, S., e Leslie, W. D. (2010). Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology*, 138(3), 896–904. doi:10.1053/j.gastro.2009.11.014
- Tawadrous, D., Dixon, S., Shariff, S. Z., Fleet, J., Gandhi, S., Jain, A. K., ... Garg, A. X. (2014). Altered mental status in older adults with histamine₂-receptor antagonists: A population-based study. *European Journal of Internal Medicine*, 1–9. doi:10.1016/j.ejim.2014.06.021
- Teixeira, M. Z. (2013). Rebound effects of modern drugs : serious adverse events unknown by health professionals. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 59(6), 629–638.
- Tempel, M., Chawla, A., Messina, C., e Celiker, M. Y. (2013). Effects of omeprazole on iron absorption: preliminary study. *Turkish Journal of Haematology : Official Journal of Turkish Society of Haematology*, 30(3), 307–310. doi:10.5152/tjh.2013.0042
- Thompson, G. (2012). Antacids. *International Foundation for Functional Gastrointestinal Disorders*, pp. 1–4.
- Thomson, A. B., Sauve, M. D., Kassam, N., e Kamitakahara, H. (2010). Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World Journal of Gastroenterology*, 16(19), 2323–2330. doi:10.3748/wjg.v16.i19.2323
- Tsukamoto, H., Mizoshita, T., Sasaki, M., Tanida, S., Ozeki, K., Hirata, Y., ... Joh, T. (2011). Long-term High-dose Proton Pump Inhibitor Administration to *Helicobacter pylori* -infected Mongolian gerbils Enhances Neuroendocrine tumor Development in the Glandular Stomach. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 12, 1049–1054.

- Tytgat, G. N., McColl, K., Tack, J., Holtmann, G., Hunt, R. H., Malfertheiner, P., ... Batchelor, H. K. (2008). New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacology e Therapeutics*, 27(3), 249–256. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03565.x
- Untersmayr, E., Schöll, I., Swoboda, I., Beil, W. J., Förster-waldl, E., Walter, F., ... Jensen-jarolim, E. (2003). Antacid medication inhibits digestion of dietary proteins and causes food allergy : A fish allergy model in Balb / c mice. *Allergy*, 112(3), 616–623. doi:10.1067/mai.2003.1681
- Ward, R. M., e Kearns, G. L. (2013). Proton pump inhibitors in pediatrics : mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics. *Paediatric Drugs*, 15(2), 119–131. doi:10.1007/s40272-013-0012-x
- Watson, S. A., e Smith, A. M. (2001). Hypergastrinemia Promotes Adenoma Progression in the APC Min – / + Mouse Model of Familial Adenomatous Polyposis. *Cancer Research*, 61, 625–631.
- Waugh, A., e Grant, A. (2006). Anatomy and Physiology in Health and IllnessThe Digestive System. In N. Premdas (Ed.), *The Digestive System* (10^a Edição., pp. 281–298). Churchill livingstone - Elsevier.
- Wedemeyer, R.-S., e Blume, H. (2014). Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors : An Update. *Drug Safety*, 37(4), 201–211. doi:10.1007/s40264-014-0144-0
- Werner, K., Neumann, D., e Seifert, R. (2014). Analysis of the histamine H₂ -receptor in human monocytes. *Biochemical Pharmacology*, 1–11. doi:10.1016/j.bcp.2014.08.028
- Wynngaarden, J. B., Smith, L., e Bennett, J. C. (1993). *Tratado de Medicina Interna* (19^a Edição., pp. 663–679). Guanabara Koogan.
- Yang, Y.-X., Lewis, J. D., Epstein, S., e Metz, D. C. (2006). Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *Jama*, 296(24), 2947–2953. doi:10.1001/jama.296.24.2947
- Zakaria, Z. A., Balan, T., Suppaiah, V., Ahmad, S., e Jamaludin, F. (2014). Mechanism(s) of action involved in the gastroprotective activity of Muntingia calabura. *Journal of Ethnopharmacology*, 151(3), 1184–1193. doi:10.1016/j.jep.2013.12.045